
**КЛИНИЧЕСКИЕ
РЕАКЦИИ
НА ПИЩУ**

Клинические реакции на пищу

Clinical Reactions to Food

Edited by

M. H. Lessof

*Professor of Medicine
Guy's Hospital Medical School
London*

A Wiley Medical Publication

JOHN WILEY & SONS

Chichester · New York · Brisbane · Toronto · Singapore

Клинические реакции на пищу

Под редакцией

М. Х. Лессофа

Перевод с английского

А. Я. Ивлевой



Москва «Медицина» 1986

Клинические реакции на пищу: Пер. с англ./Под ред. М. Х. ЛЕССОФА. — М.: Медицина, 1986, 256 с., ил.

Clinical Reactions to Food. Ed by M. H. Lessof. John Wiley & Sons. Chichester. New York. Brisbane. Toronto. Singapore, 1983.

В монографии показана роль фактора питания в возникновении и течении заболеваний центральной нервной системы, мигрени, некоторых заболеваний кишечника. Представлены результаты исследований в области биохимии, иммунологии, патофизиологии и фармакологии, обуславливающие причинно-следственные взаимосвязи в патогенезе индивидуальной повышенной чувствительности на отдельные пищевые продукты; обоснованы принципы клинической дифференцировки пищевой аллергии, ложной пищевой аллергии, непереносимости к тирозину, триптофану, серотонину и некоторым другим аминным соединениям, присутствующим в отдельных пищевых продуктах.

Для иммунологов, аллергологов, фармакологов.

В книге 17 рис., 23 табл., список литературы — 679 названий.

СОДЕРЖАНИЕ

Список авторов	7
Предисловие	8
Питание в разных странах <i>Ян Макдональд (Ian Macdonald)</i>	9
Оценка проблемы с позиции неортодоксальной медицины <i>Р. С. Барнетсон, М. Х. Лессоф (R. StC. Barnetson, M. H. Lessof)</i>	26
Отношение больного к пище <i>Дж. Губерт Лейсей (J. Hubert Lasey)</i>	50
Иммунология и физиология пищеварения <i>Анни Фергюсон, Стефан Стробел (Anne Ferguson, Stephan Strobel)</i>	79
Пищевая аллергия у детей <i>Дж. Ф. Сутхилл (J. F. Soothill)</i>	109
Реакции на пищевые продукты у взрослых <i>М. Х. Лессоф (M. H. Lessof)</i>	126
Ложная пищевая аллергия: неспецифические реакции на пищевые продукты <i>Д. А. Монере-Вотрин (D. A. Moneret-Vautrin)</i>	162
Мигрень <i>Эдда Ханингтон (Edda Hanington)</i>	181
Целиакия, воспалительные заболевания кишечника и непереносимость к пищевым продуктам <i>В. Т. Кук, Г. К. Т. Холмс (W. T. Cooke, G. K. T. Holmes)</i>	210
Предметный указатель	249

R. S. C. Barnetson

W. T. Cooke

A. Ferguson

E. Hazington

G. K. T. Holmes

J. H. Lacey

M. H. Lessof

I. Macdonald

D. A. Moneret-
Vautrin

J. Soothill

СПИСОК АВТОРОВ

- | | |
|-----------------------|---|
| R. StC. Barnetson | <i>Consultant Dermatologist and Senior, Department of Dermatology, The Royal Infirmary, Edinburgh</i> |
| W. T. Cooke | <i>Honorary Consultant Physician and Gastroenterologist, The General Hospital, Birmingham</i> |
| A. Ferguson | <i>Reader in Medicine, Gastrointestinal Unit, Western General Hospital, Crewe Road, Edinburgh</i> |
| E. Hanington | <i>Honorary Consultant, Princess Margaret Migraine Clinic, Charing Cross Hospital, London, and City of London Migraine Clinic</i> |
| G. K. T. Holmes | <i>Consultant Physician and Gastroenterologist, The Derbyshire Royal Infirmary, Derby, and Clinical Tutor, The University of Nottingham, Nottingham</i> |
| J. H. Lacey | <i>Senior Lecturer and Hon. Consultant, Academic Department of Psychiatry, Jenner Wing, St. George's Hospital Medical School, London</i> |
| M. H. Lessof | <i>Professor of Medicine, Guy's Hospital Medical School, London</i> |
| I. Macdonald | <i>Professor of Applied Physiology, Guy's Hospital Medical School, London</i> |
| D. A. Moneret-Vautrin | <i>Professeur Agrégé, Médecine Interne et Immuno-Allergologie, C. H. U. de Brabois, Route de Neufchâteau, Vandoeuvres-Nancy, France</i> |
| J. Soothill | <i>Professor of Immunology, Institute of Child Health, 30 Guildford Street, London</i> |

ПРЕДИСЛОВИЕ

Пищевая аллергия постоянно привлекает внимание специалистов прикладной медицины, а также широко обсуждается в газетах, научно-популярных журналах, телевизионных передачах. До недавнего времени было сделано очень немного исследований, которые были направлены на изучение пищевой аллергии с медицинской точки зрения. К настоящему времени возникла острая необходимость изучения нежелательных реакций на организм человека пищевых продуктов как аллергического, так и неаллергического происхождения. Этот вопрос и является предметом обсуждения в данной книге.

Врачи-аллергологи были первыми, кто обратил внимание на то, что пищевые продукты могут оказывать неблагоприятное влияние на людей с повышенной чувствительностью к определенным веществам, но научное обоснование этого факта они оставили для последующих поколений.

Авторы этой книги, цель которой состоит в ознакомлении читателя с различными сторонами проблемы пищевой аллергии, постарались дать описание иммунологических, клинических и физиологических аспектов этого явления. Исходя из этого станет ясным, что люди, у которых наблюдаются симптомы пищевой аллергии, пищевой идиосинкразии, психических отклонений в связи с пищевой аллергией или ферментные дефекты, должны быть подвергнуты тщательному осмотру и им должно быть назначено соответствующее лечение.

M. H. LESSOF

ПИТАНИЕ В РАЗНЫХ СТРАНАХ

Ян Макдональд (Ian Macdonald *)

Основная часть взрослого населения нашей планеты занята проблемой, как, не лишая себя удовольствия от приема доступных продуктов питания, не принести вреда своему здоровью и не укоротить свою жизнь. Нельзя отрицать существование проблемы повышенного риска заболеваемости и смертности при избыточном питании. Однако некоторые авторитеты в ряде западных стран взяли на себя ответственность за предостережение сограждан о иной опасности, которая теоретически возникает при употреблении продуктов питания. Большинство доводов, базирующихся на их предостережении, основано скорее на предположениях, чем на доказанных причинно-следственных взаимосвязях. Так, на основании сравнения питания населения западных и развивающихся стран можно дать немало примеров того, что пища, содержащая много клетчатки, имеет преимущества. Подобным же образом, принимая во внимание, что население тех стран, в которых в пищу используется много клетчатки, умирает в более молодом возрасте, чем население стран, в которых потребление клетчатки ниже, можно предположить логически неоспоримую взаимосвязь между высоким содержанием клетчатки в пище и продолжительностью жизни.

С другой стороны, если бы до научного подтверждения причинно-следственных взаимосвязей не предпринимались попытки коррекции питания и не предлагались рекомендации для такой коррекции, могла бы возникнуть нежелательная ситуация полного бессилия. В настоящее время трудно решить, какие именно рекомендации могут быть даны людям, которые желают, чтобы питание определенного типа приносило удовольствие. Если рекомендуют изменение характера пищи или режима питания, то это должно быть основано на твердой уверенности, что новый режим не несет в себе никакого риска.

Три основные причины определяют и отсутствие достоверной оценки питания, принятого в западных странах, и его роли в возникновении заболеваний. Одна из причин — отличие по интенсивности у разных лиц процессов регуляции каждого метаболического звена. Установлено, что при употреблении большого количества насыщенных жиров у одних индивидуумов выраженных изменений концентрации сывороточного холестерина не проис-

* Department of Physiology, Guy's Hospital Medical School, London.

ходит, тогда как у других, даже при более низком потреблении таких жиров, происходит резкое увеличение уровня сывороточного холестерина. На один и тот же раздражитель, будь то пища или другой фактор, существует индивидуальная реакция организма, которая дополняется физиологической вариабельностью отдельных лиц, обусловленной их возрастом, полом, физической и умственной активностью.

Другой причиной, которая определяет высокий уровень вариабельности и поэтому порождает спекулятивные предположения, является сложность учета всех изменений, происходящих в жизни отдельного лица, что затрудняет оценку роли какого-либо конкретного фактора. Примером такого типа проблемы может служить резкое снижение частоты ишемической болезни сердца, которое наблюдается в последнее десятилетие в США. Является ли такое снижение следствием пониженного потребления жиров (в частности насыщенных), или повышения физических нагрузок (медленный бег), или это следствие уменьшения курения, либо возросшего внимания к поддержанию нормального веса? Очевидно, никогда не будет установлено окончательно, является ли причинным один из этих факторов, или их сочетание, или существуют какие-нибудь иные причины, помимо указанных.

Третья причина, усложняющая установление причинно-следственных взаимосвязей, являющихся доказательством зависимости возникновения заболевания от потребляемой пищи, заключена в существовании неизбежного длительного скрытого периода между употреблением в пищу определенных продуктов и выявлением нежелательных последствий от их использования.

Таким образом, понятно, что наши представления о нежелательных последствиях, обусловленных характером пищи, потребляемой в западных странах, ограничены и основаны на предположениях. Отдельные накопленные сведения могут быть использованы для обоснования предположений, основанных на вероятности возникновения заболеваний, обусловленных употреблением в пищу определенных продуктов, доступных и недорогих либо обладающих приятными вкусовыми качествами, при сравнении с питанием населения, проживающего в менее благоприятных условиях.

Настоящая глава посвящена обсуждению с научных общепризнанных позиций некоторых проблем, связанных с питанием.

ИЗБЫТОЧНАЯ МАССА ТЕЛА

Не существует достаточно точного определения понятий избыточная масса тела и «ожирение», и поэтому мы не будем разграничивать эти понятия. Нет недостатка в попытках определить критерии избыточной массы тела на основании соотношения веса и роста, плотности тела, изотопного метода определения количества жиров в организме, определения толщины кожной складки,

клинического обследования и т. д. Несмотря на то что не существует четкого определения критерия избыточности массы тела, существует документированное утверждение, что оно имеется у 20% взрослого населения в Англии, в США треть населения более чем на 20% превышает свой идеальный вес. Существует мнение, что избыточная масса тела является самой частой формой отражения неправильного питания.

Патофизиология при избыточной массе тела

Следствием избыточной массы тела могут быть дегенеративные изменения суставов вследствие повышенной нагрузки, но существующее предположение о том, что патология дыхательной системы также чаще встречается у лиц с избыточной массой тела, не подкрепляется достаточно убедительными данными, так как реакция дыхательной системы на снижение веса у таких индивидуумов варьирует. У пациентов с избыточной массой тела увеличиваются размеры сердца вследствие повышенного сердечного выброса, что становится физиологической необходимостью при парастании веса, аналогично ситуации, которая наблюдается у атлетов при увеличении нагрузок, что также сопровождается повышением сердечного выброса. У лиц с избыточной массой тела чаще отмечается артериальная гипертензия, которая способствует развитию кардиомегалии; при этом потеря массы тела часто сопровождается снижением артериального давления.

Широко распространено мнение, что существует связь между избыточной массой тела и диабетом со всеми его осложнениями, хотя доказано, что уровень инсулина у лиц с избыточной массой тела выше, чем при нормальной массе тела. Одним из осложнений диабета являются сердечно-сосудистые заболевания, однако не существует абсолютных доказательств, свидетельствующих о том, что у лиц с повышенной массой тела выше частота возникновения сердечно-сосудистых заболеваний. Доказано несомненно лишь то, что ишемическая болезнь сердца у лиц с избыточной массой тела имеет тенденцию к более высокой летальности, что обусловлено повышенными требованиями к сердцу, даже когда пациент находится в состоянии покоя.

Физиологические нагрузки, которые являются следствием избыточной массы тела, хорошо известны. Однако характер их проявления индивидуален для каждого человека, и создается впечатление, что многие физиологические проблемы в значительной мере зависят от социальных установок общества. Картины английского художника Хогарта (1698—1764) свидетельствуют о том, как изменилось социальное восприятие избыточной массы тела в наше время по сравнению с восемнадцатым веком, а в некоторых социальных группах и ныне существует установка, что избыточная масса тела является неоспоримым и наглядным доказательством успеха и благополучия.

Преимущества избыточной массы тела

Существует предположение о том, что избыточная масса тела является отражением одного из эволюционных этапов, когда в периоды изобилия продуктов питания организм приспособлялся в форме накопления жировых запасов. Если наступал период голодания, индивидуумы с избыточной массой тела имели более высокую степень вероятности для выживания. Существуют свидетельства и эпидемиологические данные, поддерживающие эту гипотезу и подтверждающие более низкую летальность у лиц с ожирением, а также бóльшую выживаемость полных людей при злокачественных новообразованиях и туберкулезе.

Предполагаемые метаболические нарушения при избыточной массе тела

В настоящее время принято считать, что избыточная масса тела не является нормой. Благодаря существованию в настоящее время большого количества взрослых людей с избыточной массой тела так называемая «нормальная» масса тела станет через десятилетие занижаться и возникнет необходимость введения нового определения — «желательная» масса тела и установления критериев для характеристики этого понятия. Необходимо решить, каким образом метаболические процессы при избыточной массе тела отличаются от метаболизма лиц, имеющих более низкую массу тела, принимая во внимание, что увеличение количества жировой ткани как таковое уже само по себе сопровождается изменением метаболизма. Предстоит установить, ведет ли изменение скорости метаболических процессов к нарастанию избыточной массы тела и не существует ли обратной связи?

В попытке объяснить, почему худощавые люди, употребляющие в пищу большое количество продуктов, остаются худыми, тогда как другие в аналогичной ситуации полнеют, в последнее время выдвигаются две гипотезы, требующие серьезного изучения.

В основе одной из гипотез лежит существование «пустого» цикла в метаболизме молекул, например, глюкозы. Это означает, что когда, возможно в печени, молекула частично разрушается, она немедленно ресинтезируется, и это требует энергии. Затем молекула разрушается вновь и вновь ресинтезируется, и так далее. Вместо молекулы, завершающей свой распад до конечных продуктов с генерацией максимальной эффективности, повторный синтез промежуточных продуктов является процессом менее производительным.

Существование в природе «пустого» цикла не оспаривается. Например, избыток тепла, продуцируемого при «пустом» цикле, используется в организме пчел для повышения температуры их тела, чтобы метаболизм мог протекать достаточно быстро и обеспечить генерацию энергии для полетов. Было также отмечено, что,

видимо, некоторые свиньи обладают более высокой активностью «пустого» цикла, и в результате у них выше вероятность гибели от гипертермии.

Попытки найти подтверждение этой гипотезы у человека реализовать нелегко, так как трудно устранить влияние таких варьирующих факторов, как функция щитовидной железы и продуцирование катехоламинов, которые могут изменять скорость метаболизма (выработка энергии в покое), а поэтому изменять и эффективность обмена в организме; другими словами, увеличивать пропорцию энергии, генерируемой из пищи, которая используется для обеспечения энергетических затрат тела, по сравнению с затратами в виде избыточного образования тепла.

Дальнейшим развитием идеи о том, что лица с избыточным весом способны более эффективно использовать энергию, содержащуюся в пище, явился вновь возросший интерес к бурой жировой ткани («бурому жиру»). У детенышей многих видов животных, в том числе и человека, имеются небольшие участки жировой ткани более коричневой окраски по сравнению с окружающей желтой жировой тканью. Участки бурой жировой ткани локализованы в определенных зонах, например, в области лопатки. Коричневатый тон бурой жировой ткани может быть обусловлен сравнительно богатым кровоснабжением; этот жир обильно иннервируется симпатическими волокнами, отдельные клетки содержат повышенное количество митохондрий.

Предполагаемая физиологическая роль бурой жировой ткани у детей заключена в том, что при угрозе снижения температуры тела импульсы, поступающие по симпатическим нервным волокнам к бурой жировой ткани, учащаются и способствуют значительному повышению распада энергии в митохондриях каждой клетки бурой жировой ткани, все это сопровождается усиленной генерацией тепла, которая может компенсировать любое понижение температуры тела.

Предполагают, что взрослые мужчины и женщины с избыточным весом имеют меньше бурой жировой ткани по сравнению с индивидуумами с нормальной массой тела и поэтому менее способны генерировать энергию из пищи.

Доказательств, подтверждающих эту гипотезу, у взрослых лиц с избыточной массой тела немного, но в настоящее время она не может быть отклонена полностью как вероятная причина накопления массы тела. Однако это не может служить основанием для самоуспокоения у лиц с избыточной массой тела и прекращения попыток снижения массы тела на том основании, что «это моя физиология».

В заключение можно сказать, что, если, вне зависимости от мотивов, избыточная масса тела в современном мире считается нежелательной, тогда следует стремиться установить метаболические факторы, лежащие в основе образования избыточного жира, и лечение следует направить на устранение имеющихся причин. Если, как предполагали, избыточная масса тела является эволю-

ционным шагом для подготовки к периоду дефицита питания, то этот же показатель при осознанном отношении будет сигналом, означающим переход на снижение потребления.

«САХАРНЫЕ БОЛЕЗНИ»

В 1966 г. была опубликована небольшая монография Cleave, основная тема которой определялась мыслью о том, что пища в целом и особенно содержащая углеводы слишком обработана. Основываясь на том, что в процессе обработки из продуктов удаляются некоторые вещества, важные для процесса пищеварения, автор сделал предположение, что это были такие вещества, удаление которых приводило к повышению частоты некоторых заболеваний. Хотя монография содержала мало научно установленных причинно-следственных фактических данных, сама тема вызвала большой интерес, и были высказаны предположения о причинах некоторых заболеваний, которые могут быть обусловлены «изобилием питания». Возможно, это было впервые проявленное серьезное отношение к мысли о вероятности вредного воздействия на организм пищи, которая распространена в современном мире, хотя менее чем 50 лет тому назад основная проблема заключалась в недостаточности питания и поэтому проблема последствий от современных методов обработки продуктов питания не возникала.

За период, прошедший после выхода книги Cleave, которая действительно послужила поворотным пунктом в отношении к питанию, возникло много вопросов, которые требуют обсуждения.

КЛЕТЧАТКА

В настоящее время, возможно, самым привлекательным аспектом при оценке характера пищи, потребляемой населением, является вовсе не содержание в ней питательных веществ, а наличие в ней пищевой клетчатки. Термин «клетчатка», подобно термину «витамины», относится к группе различных веществ с общим свойством.

Общим свойством пищевой клетчатки является то, что она не переваривается кишечными ферментами и состоит главным образом из материала образующего стенки клеток растительного происхождения. Предстоит еще дать четкое определение различным видам клетчатки, но, за исключением лигнина, пищевая клетчатка состоит из полисахаридов. Учитывая различия в строении волокон различных видов клетчатки, вероятно, не удивительно, что были сделаны различные выводы относительно ее ценности в предупреждении и лечении заболеваний, более того, многие выводы сделаны на основании ассоциативных впечатлений и поэтому не обоснованы. Возможно, самым необычным аспектом в

проблеме оценки роли клетчатки является то, что придается важное значение в поддержании здоровья людей той части пищи, которая не играет роли как питательное вещество.

Когда повышенный интерес и увлечение выяснением роли пищевой клетчатки закончится и появится менее эмоциональная оценка, возможно, будет обнаружено, что ее значимость, как профилактическая, так и терапевтическая, более ограничена, чем мы полагаем на основании впечатлений, которые имеем в настоящее время.

Очевидно, первым обоснованным утверждением относительно пищевой клетчатки было то, что она «необходима» при лечении дивертикулеза толстого кишечника. Такое мнение было прямой противоположностью существовавшей ранее установки о целесообразности диеты с низким содержанием твердых продуктов при лечении этого заболевания. Оказалось, что больные, страдавшие дивертикулезом, действительно лучше себя чувствовали на диете, содержащей большое количество клетчатки. В последнее время ценность диеты с высоким содержанием клетчатки подвергается сомнению и ставится вопрос о ее сравнении с эффектом плацебо при этой патологии. Пропагандисты клетчатки, которые проявили почти миссионерское усердие, даже выдвигали предположение о том, что она может служить средством предупреждения дивертикулеза. Предположение это было основано на логических заключениях, подобных следующему: если ацетилсалициловая кислота устраняет головную боль, то отсутствие ацетилсалициловой кислоты ведет к появлению головной боли. До сего времени не существует убедительных данных, позволяющих утверждать, что диета с низким содержанием клетчатки является этиологическим фактором в развитии дивертикулеза.

Роль пищевой клетчатки в лечении дивертикулеза связывают с тем, что определенные ее виды способны уменьшать время прохождения пищи по кишечнику и наиболее часто используемой с этой целью клетчаткой являются отруби злаковых. Несомненно, что объем и консистенция стула изменяется под влиянием отрубей и они могут иметь значение в лечении запоров средней тяжести. Имеются в определенной мере достоверные сообщения о том, что отруби не только уменьшают время продвижения пищи по кишечнику при запорах, но и удлиняют его при поносах! Все работы содержат однозначный вывод, что уменьшение времени продвижения пищи по кишечнику полезно как для мужчин, так и для женщин. В действительности же имеются данные, позволяющие предполагать, что кишечная «поспешность», вызванная отрубями, может нарушать всасывание некоторых пищевых ингредиентов и поэтому не столь желательна.

Кроме того, с этим эффектом отрубей связано предположение о том, что замедленное продвижение содержимого кишечника при отсутствии пищевой клетчатки создает условия для длительного пребывания желчных солей в толстом кишечнике. При этом они могут под влиянием кишечных бактерий превращаться в онко-

генные вещества, а следовательно, диета, бедная клетчаткой, создает предпосылки для возникновения рака толстого кишечника. Несмотря на замахивость этой гипотезы для объяснения возрастающей частоты рака, не существует доказательств, способных ее подтвердить.

Теперь, обратясь к данным, касающимся более высоких отделов кишечника, обнаруживаем, что накоплено достаточно большое количество наблюдений, свидетельствующих о том, что некоторые виды пищевой клетчатки, такие как пектин и гуаровая камедь, могут иметь значение при лечении сахарного диабета. Если глюкоза используется в сочетании с любой из этих растительных смол, то при последующем определении в крови уровня сахара и концентрации инсулина показатели ниже по сравнению с результатами при использовании только одной глюкозы. Имеются сообщения о снижении потребности в инсулине при лечении диабета у больных, принимающих пектин или гуар, очевидно, полезное влияние клетчатки в такой ситуации может иметь клиническое значение.

Были сделаны прогностические предположения о том, что пищевая клетчатка предупреждает или замедляет развитие атеросклероза и заболеваний коронарных сосудов. Пектин и в некоторой степени гуар слегка снижают концентрацию сывороточного холестерина, однако не существует данных, позволяющих связывать самое частое заболевание западных стран с обработкой потребляемых продуктов.

Общие представления о роли клетчатки породили горячий энтузиазм и надежды и привели к игнорированию ее неблагоприятных эффектов.

При потреблении менее обработанной пищи дети чаще подвержены завороту кишечника и инвагинации, и существует мнение, что рахит у таких детей является следствием более обильного содержания клетчатки в пище. Разные виды клетчатки, особенно отруби, содержат фитат, который связывается с двухвалентными катионами, такими как железо, кальций, цинк, магний и фосфор, поэтому у детей наблюдали дефицит этих элементов, вызванный присутствием отрубей в пище. Имеются сообщения, что отруби содержат ингибитор трипсина, поэтому в его присутствии может происходить некоторая потеря белка, содержащегося в пище, а у населения, где потребление белка минимально, такая потеря может иметь определенное значение.

Большинство утверждений, касающихся как профилактического, так и лечебного действия пищевой клетчатки, отражают лишь желаемые надежды, однако в процессе проверки подобных идей и надежд уже приобретены и будут приобретаться далее ценные сведения, которые послужат сохранению здоровья. В настоящее время комитет экспертов Англии полагает, что полезно употреблять в пищу больше клетчатки, так как вряд ли она принесет вред, но может оказаться полезной.

«НАТУРАЛЬНЫЕ ПРОДУКТЫ ПИТАНИЯ»

Популярность идей о ценности пищевой клетчатки частично обусловлена представлением о том, что пищевые продукты в современном обществе слишком обработаны и поэтому естественно возникла тенденция к прямо противоположному — к уверенности, что продукты, необработанные и выращенные без добавления каких бы то ни было веществ человеком, будут более полезны, чем пища, которая обычно используется для питания. Отсюда термины: «натуральные», «органические» и «здоровые» продукты.

При употреблении «натуральных» продуктов существует опасность, отчасти обусловленная тем, что они не подлежат промышленной стандартизации. Известно, что необработанное молоко может быть источником сальмонеллезных заболеваний; травы и приготовленные из них настои и отвары могут содержать токсические вещества; после употребления избыточных количеств костной муки, используемой в качестве источника кальция, могут возникать отравления свинцом и другими металлами, присутствующими в незначительных количествах. Полное отсутствие каких-либо научных доказательств для обоснования настоятельной рекомендации использования «натуральных» продуктов свидетельствует о том, что суждение, на основании которого многие отдают предпочтение такому питанию, имеет главным образом эмоциональное происхождение, источником которого служит принцип: «натуральное лучше».

ПРОДУКТЫ БЫСТРОГО ПРИГОТОВЛЕНИЯ

В настоящее время для большинства людей и особенно для молодежи характерна тенденция к переходу на общественное питание или на использование в домашних условиях полуфабрикатов. По разным причинам характер питания в Англии изменился. Появились отклонения от традиционного питания — все шире используются мясо, рыба, овощи. Такое изменение характера пищи должно получить оценку с позиции питания в целом. Все продукты должны удовлетворять двум основным требованиям, а именно служить адекватным источником энергии и быть достаточно разнообразными, чтобы обеспечить потребности организма в белках, витаминах, минеральных солях и т. д. Если все эти требования обеспечиваются потребляемой пищей, то рацион считается полноценным. Пищевые концентраты и закуски могут удовлетворять таким требованиям, а поэтому, поскольку основные предъявляемые требования к питанию соблюдаются, то отступление от «традиционного» питания вовсе не обязательно сопровождается появлением дефицита питательных веществ в организме.

Изменение характера завтраков в Англии является одним из отражений очевидного стремления тратить меньше времени на приготовление и потребление пищи. Так, последнее обследование

показало, что только 18% мужчин, женщин и детей употребляют горячие завтраки и при этом 40% питаются завтраками, включающими каши. Считают, что такие изменения могут иметь нежелательные последствия не столько с позиции оценки обеспечения питательными веществами, сколько с точки зрения оценки работоспособности человека. Так, у детей, которые не завтракали, в утренние часы были снижены как физическая работоспособность, так и способность к запоминанию, в сравнении с детьми контрольной группы. Существуют предположения, но пока бездоказательные, что дорожные происшествия по утрам нередко являются следствием реактивной гипогликемии у водителя, который до поездки выпил только чашку горячего напитка с сахаром и не употреблял другой пищи. Имеются сообщения, что у сталеваров, которые утром принимали напиток, содержащий глюкозу, частота травматизма была ниже по сравнению с контрольной группой.

«Бесполезный» продукт — это термин, не имеющий определения и содержащий в себе противоречие. Не существует пищи бесполезной, так как всякая пища содержит питательные вещества, но не существует пищевого продукта, который содержал бы все вещества, необходимые для поддержания жизнедеятельности, даже грудное молоко имеет недостаточное количество железа.

ВИТАМИНЫ

Приблизительно 100 лет назад были открыты витамины, и их свойства послужили поводом считать, что истощение является лишь ситуацией дефицита, который может быть устранен применением пилюли. До настоящего времени такая точка зрения в определенной степени поддерживается. Подобное отношение искажает представление о том значении, которое имеет питание в предупреждении заболеваний, и укрепляет позиции тех, кому выгодно это лишенное объективных данных ложное представление.

Врачи широкого профиля в западных странах в течение длительного периода времени рекомендовали как панацею при лечении самых различных заболеваний и нарушений применение разнообразных патентованных средств, содержащих необходимые для организма питательные вещества в варьирующих дозах и соответствующих соотношениях. Такой подход к проблеме терапии, основанный на психологическом представлении о полезности (так как данные об изменении физических способностей человека, которые могли бы служить подтверждением, отсутствовали), получил активную поддержку со стороны всемирно известного ученого, лауреата Нобелевских премий в области физических исследований и борьбы за мир доктора Полинга (Pauling), который использовал свои выдающиеся способности при изучении роли аскорбиновой кислоты (витамина С) в профилактике различных за-

болеваний, при использовании ее в дозах, которые в дальнейшем были обозначены как мегадозы. Для проверки ценности предположений проведены многочисленные исследования, в частности, по установлению способности больших доз витамина С служить профилактическим средством простудных респираторных заболеваний, но результаты оказались неоднозначными. При исследовании проблемы профилактики простудных заболеваний аскорбиновой кислотой Отдел лекарственных препаратов при Американской медицинской ассоциации в 1975 г. пришел к следующим выводам, что, во-первых, существует «мало убедительных данных, свидетельствующих о клинической эффективности», и, во-вторых, «мы не можем рекомендовать ее неограниченное применение с такими целями»; более позднее заключение, сделанное Британской организацией по питанию, в целом укрепляет эту точку зрения.

Хорошо известно, что большие дозы жирорастворимых витаминов могут быть вредны, так как в организме не существует быстро функционирующих систем для элиминации жиров, в то время как избыточные количества водорастворимых витаминов могут экскретироваться через почки. Однако при использовании доз, более чем в 100 раз превышающих суточную потребность организма, как это рекомендуется для витамина С, возникает некоторое сомнение относительно способности организма экскретировать такое избыточное количество препарата. Кроме того, существуют данные, что большие дозы витамина С вызывают головную боль, тошноту и расплывчатость зрительных образов. Существует предположение, что большие дозы аскорбиновой кислоты способствуют образованию почечных камней, нарушений в желудочно-кишечном тракте и создают условия дефицита аскорбиновой кислоты.

Витамин Е длительное время оставался «витамином, для которого не было определено заболевание, вызванное его дефицитом»; он, несомненно, является необходимым витамином для человека, особенно для недоношенных младенцев, у которых дефицит витамина приводит к развитию анемии. У взрослых состояние дефицита вызвать очень трудно. Однако, по мнению большинства исследователей, витамин Е обладает свойствами более широкими, чем те, которые можно предполагать на основании экспериментальных данных. Полагают, что витамин Е является фактором, влияющим на продолжительность жизни, и предупреждает образование рубцовых изменений тканей после операции. Поскольку этот витамин является жирорастворимым, то ограничения, относящиеся к применению больших доз всех жирорастворимых витаминов, относятся и к витамину Е; по-видимому, у этого препарата, кроме тошноты и неприятных ощущений в брюшной полости при использовании его внутрь в широком диапазоне доз, других специфических симптомов или признаков интоксикации нет. При широко применяемом наружном использовании витамина Е опасность интоксикации еще менее вероятна, так как через кожу препарат абсорбируется мало.

Существует мнение, что повышенное потребление полиненасыщенных жирных кислот происходит при увеличении количества витамина Е; это мнение основано на научной логической взаимосвязи, но не имеет доказательств. Обоснованием послужило то, что двойные связи в полиненасыщенных жирных кислотах неустойчивы и могут легко связывать кислород с образованием потенциально онкогенных веществ. Поскольку витамин Е является антиоксидантом, то процесс связывания кислорода по месту двойных связей в полиненасыщенной молекуле жиров будет ингибирован. Это логическое рассуждение, однако, не имеет фактических доказательств.

Время от времени в прессе появляются сообщения о так называемых «новых» витаминах, но не имеет смысла останавливаться на них в настоящем разделе.

В западных странах производство и продажа пищевых добавок является растущей и доходной отраслью промышленности, и, хотя некоторые из таких продуктов являются хорошо сбалансированными по содержанию количества витаминов и минеральных солей, другие имеют в своем составе мегадозы отдельных пищевых веществ и вещества с неустановленным действием на процесс питания (например, витамин В₁₇, витамин Р, гесперидин и РНК). Применение таких добавок может вызывать ложное чувство удовлетворенности и недостаточное внимание в выборе состава продуктов питания. Поскольку подобные пищевые добавки могут нежелательным образом взаимодействовать с пищевыми веществами и вызывать дисбаланс в процессе питания, очевидно, что не следует одобрять их применение.

ПИЩЕВЫЕ ДОБАВКИ

Пищевые продукты при современном способе приготовления, как правило, содержат примеси веществ, которые обладают свойствами консервантов и способствуют удлинению периода сохранности продуктов, веществ, добавляемых с целью ароматизирования или усиления аромата, вещества для сохранности внешних признаков естественного продукта (например, для сохранения зеленого цвета консервированного гороха) и т. д. Удлинение срока годности продуктов питания с помощью консервантов не только снижает риск пищевой интоксикации при их длительном хранении, но благодаря длительному хранению продукты становятся дешевле. Принцип консервирования пищи путем добавления различных веществ используется тысячелетиями. Использование дополнительно веществ для улучшения органолептических свойств пищи не является столь необходимым, но если вещество, улучшающее вкусовые качества продукта, применяется в количествах, безвредных для организма, то его использование может быть оправдано.

Обширный ассортимент пищевых продуктов в течение всего года и по приемлемым ценам стал возможным в современном ми-

ре главным образом благодаря двум важным научным достижениям в области пищевой промышленности, одним из которых является добавление химических веществ, а другим — замораживание продуктов питания. Добавление химических веществ является методом, не лишенным противоречий, так как он оправдан, если добавление химического агента делает пищевой продукт более качественным, а не наоборот. Быстрое замораживание свежих пищевых продуктов не только ингибирует рост микроорганизмов и их размножение, но часто способствует также повышенной сохранности определенных питательных веществ, которые разрушаются, если пища не подвергается консервированию таким методом (например, аскорбиновая кислота в замороженном горохе).

Следует иметь в виду (см. глава 6), что пищевые примеси могут давать нежелательные реакции и некоторая часть населения может реагировать на них с появлением аллергических или побочных реакций иного генеза; однако по-существу подобные реакции не исключены и на необработанные, «натуральные» продукты. Тем не менее эти проблемы следует учитывать, оценивая перспективы. Нередко считают, что не следует использовать пищевые добавки, однако и отказываться от них не следует, так как это связано с риском, к которому приводит применение необработанных пищевых продуктов — капуста, различные бобовые, картофель, ревень, джемы домашнего приготовления и др. В отличие от пищевых добавок натуральные продукты не были тщательно исследованы, но тем не менее они имеют репутацию «чистых» и безусловно полезных для здоровья. В последние годы на основании объективных данных было сделано заключение, что среди потенциально вредных факторов, источником которых может быть пища, на первом месте стоят заболевания, вызванные присутствием микробной флоры, и значительно реже патология, вызванная дисбалансом питательных веществ. Риск интоксикации вследствие загрязнения из окружающей среды меньше в 1000 раз, опасность интоксикации вследствие наличия следов пестицидов и пищевых добавок при обработке пищевых продуктов также ниже (приблизительно в 100 раз). Присутствующие иногда в продуктах примеси естественного происхождения потенциально гораздо чаще способны приводить к интоксикации, чем специально добавляемые корректирующие добавки [Corrosk, 1979].

ПИЩЕВЫЕ ПРОДУКТЫ И РАК

Как уже указывалось ранее, в последние годы в литературе часто обсуждается вопрос связи между употреблением пищевой клетчатки и заболеваемостью раком толстого кишечника, а также вопрос о роли насыщенных жиров в возникновении рака молочной железы. Поэтому вызывает некоторое удивление предположение о том, что отдельные пищевые продукты могут предупреждать развитие рака и что эта гипотеза научно достаточно обосно-

вана. Ежегодно в Англии регистрируется 125 000 смертных случаев вследствие раковых заболеваний, поэтому воспринимается как прорыв тот факт, что одним из наиболее обнадеживающих веществ для профилактики рака после десятилетних поисков с затратой сотен миллионов фунтов на исследования оказался витамин А (ретинол) и его аналоги.

В экспериментах на животных показано, что количество витамина А в пище определяет степень обратного эффекта у многих онкогенных веществ, но в отношении человека в настоящее время данные ограничены исследованиями ретроспективной оценки употребления витамина А. Было показано, что уровень сывороточного витамина А у больных с заболеваниями раком ниже по сравнению с лицами контрольной группы, даже при наблюдениях, сделанных до возникновения у них раковых опухолей.

ХЛОРИД НАТРИЯ И АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ

Предположение о роли натрия пищевых источников в генезе артериальной гипертензии не является новым; в разных странах мира имеются данные, подтверждающие эту гипотезу, однако остается до конца не установленным, является ли гипертензия следствием повышенного потребления натрия или сопутствующего снижения всасывания калия. В настоящее время полагают, что среди населения имеется группа с повышенным риском заболеваемости артериальной гипертензией и рекомендация о профилактическом снижении употребления соли в пищу необходима только для этой группы. Преждевременно пытаться точно определить роль содержания в пище натрия и калия или значение их пропорционального соотношения. Были проведены исследования по изучению роли натрия в лечении артериальной гипертензии, широко распространенного заболевания в западных странах; в отличие от профилактики этого заболевания сниженное содержание натрия в пище является важной частью в комплексе терапии гипертонической болезни.

ПИТАНИЕ И ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА

Как в специальной, так и в популярной литературе публикуются сообщения, что возросшая частота ишемической болезни сердца (ИБС) обусловлена определенными пищевыми факторами. За повышение частоты ишемической болезни сердца, по данным разных источников, ответственны жиры, углеводы или некоторые аминокислоты. Уже одно то, что придается значение различным факторам, подтверждает мнение о том, что причина не может быть заключена только в одном пищевом ингредиенте. В то же время это не служит аргументом для исключения фактора питания как этиологического источника ИБС, так как имеются дан-

ные, позволяющие предположить, что ИБС сопровождается по крайней мере двумя видами нарушений метаболизма и в каждом из этих случаев следует рекомендовать специальную диету. Например, считается, что пациенты с повышенным содержанием холестерина сыворотки крови должны употреблять в пищу меньше насыщенных жиров, чтобы снизить уровень сывороточного холестерина, однако нет документированных данных, что снижение сывороточного холестерина позволяет избежать или замедлить развитие ИБС. С другой стороны, есть данные, что повышение уровня триглицеридов в сыворотке крови, взятой натощак, можно считать предвестником ИБС; доказано, что уменьшение в пище углеводов приводит к падению уровня триглицеридов в сыворотке крови, взятой натощак. Отсутствие определенных выводов относительно роли питания в развитии ИБС в некоторой степени объясняется вариабельностью метаболизма среди лиц с потенциальным риском развития этой патологии. Кроме того, во всех прогностических исследованиях установлено, что около 60% населения не имеет посылки для развития ИБС, даже при учете мужчин старше 35 лет. У женщин до периода менопаузы, естественной или искусственной, риск заболевания коронарных сосудов сердца еще меньше.

Данные последних лет позволили предположить, что показатель общего содержания холестерина в сыворотке — менее ценный индикатор прогноза ИБС в сравнении с фракцией холестерина, состоящей из липопротеидов высокой плотности. Если это действительно так, то можно считать, что увеличение этой фракции посредством коррекции рациона питания желательно, так как с повышением содержания липопротеидов высокой плотности меньше риск развития ИБС. В настоящее время недостаточно исследовано, каким образом можно достичь таких изменений, хотя они возникают при употреблении небольших количеств алкоголя, а возможно, и при повышении содержания в пище хрома.

Очевидно, недостаточно внимания было уделено тому, что сывороточный холестерин может и не быть фактором, непосредственно вызывающим ИБС, и его повышение в любой форме лишь отражает процесс, который ведет к развитию ИБС. Всякие попытки снизить его содержание действовали только на конечный процесс, тогда как патогенетические основы оставались.

Многие официальные органы в различных странах мира критически оценивали роль фактора питания в предупреждении ИБС и предлагали свои рекомендации. В основе таких рекомендаций лежит уменьшение использования в пищу жиров, особенно насыщенных, и повышение употребления сложных углеводов. Часто также рекомендуется снизить потребление сахара, но такая рекомендация пока мало обоснована. В последние годы в США в печати была представлена позиция, поддерживающая точку зрения о необходимости модификации состава питания. Когда рекомендация предлагается для всего населения или для отдельных больших групп, то, разумеется, возникает дилемма морального

характера, если дают совет о снижении употребления в пищу продукта, который может иметь важное вкусовое значение в питании, а при этом прогноз улучшается незначительно. Вероятно, ответ может быть дан только после установления в крови причинного фактора, прямо связанного с развитием ИБС (если таковой имеется), на основании чего могут быть даны рекомендации о рациональном изменении питания для тех, у кого обнаружены отклонения, в сравнении с данными, полученными на основании исследований крови среди населения, произведенными с определенными интервалами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Характер употребляемых в пищу продуктов в меньшей степени определяется физиологическими потребностями, чем вкусовыми впечатлениями от пищи, а также представлением о том, что некоторые продукты полезны, а другие бесполезны для здоровья. Оценка пищевых продуктов в отношении влияния их на здоровье до сего времени складывается на основании субъективных представлений и аргументируется утверждением: «я жив и здоров, следовательно, питаюсь правильно». Такая оценка явно ложная, но она служит основанием для рекомендаций, которыми обмениваются те, кто имеет основания для беспокойства относительно состояния здоровья сердца; такие рекомендации падают на благоприятную почву, распространяются как новости, а некоторые из них антинаучны и ведут к нелепым выводам.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Избыточный вес

- Bray G. A. The overweight patient. — *Adv. Int. Med.*, 1976, 21, 267—308.
Fitzgerald F. T. The problem of obesity. — *Ann. Rev. Med.*, 1981, 33, 221—231.
Foster D. O., Frydman M. L. Non-shivering thermogenesis in the rat. — *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 1978, 56, 110—122.
Garrow J. S. Energy Balance and Obesity in Man. North Holland Publishing Co., London, 1974.
James W. P. T., Trayhurn P. An integrated view of the metabolic and genetic basis for obesity. — *Lancet*, 1976, 2, 770—772.

Сахарные болезни

- Cleave T. L. The Saccharine Disease. John Wright and Sons, Bristol, 1974.

Клетчатка

- Anderson J. W. Dietary fibre and diabetes. — In: *Medical Aspects of Dietary Fiber* (eds G. A. Spiller and R. M. Kay). Plenum Medical, London, 1980.
Burkitt D. P., Trowell H. C. *Refined Carbohydrate Foods and Disease*. Academic Press, London, 1975.
Mendeloff A. I. Dietary fiber. — In: *Present Knowledge in Nutrition*, Nutrition Foundation, New York, Inc., Washington, 1976, 392—401.

Royal College of Physicians. Medical Aspects of Dietary Fiber, Pitman Medical, London, 1980.

Продукты быстрого приготовления и закуски

British Nutrition Foundation. Snack meals—trends and effects. — Nutr. Bull., 1981, 16, 43—48.

Предполагаемые новые физиологические эффекты витаминов

Hughes R. E. Vitamin C: Some Current Problems, British Nutrition Foundation, London, 1981.

National Nutritional Consortium Inc. Vitamin-Mineral Safety, Toxicity and Misuse. American Dietetic Association, Chicago, 1979.

Present Knowledge in Nutrition. Various articles on vitamins, Nutrition Foundation, New York Inc., Washington, 1976, 64—231.

Пищевые добавки

Why Additives. Forbes, London, 1977.

Coppock J. B. M. Natural toxicants and food additives. — Br. Nutrition Found. Bull., 1979, 5, 145—152.

Пищевые продукты и рак

Buckley J. D. Vitamin A and the prevention of cancer. — Br. Nutr. Found. Bull., 1981, 6, 142—152.

Kark J. D., Smith A. H., Hames C. G. Serum retinal and the inverse relationship between serum cholesterol and cancer. — Br. Med. J., 1982, 1, 152—154.

Хлорид натрия и артериальная гипертензия

Williams D. R. R. Salt intake and the pathogenesis of hypertension. — Br. Nutr. Found. Bull., 1980, 5, 187—193.

Питание и ишемическая болезнь сердца

Eating for Health. DHSS; HMSO, London, 1978.

Towards Healthful Diets. National Research Council; Nat. Acad. Sc., US. Washington, 1980.

ОЦЕНКА ПРОБЛЕМЫ С ПОЗИЦИИ НЕОРТОДОКСАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Р. С. Барнетсон, М. Х. Лессоф
(R. StC. Barnetson, M. H. Lessof *)

ВВЕДЕНИЕ

Последняя передовая статья в журнале *Lancet* (1982) на тему «Аллергия и непереносимость к пищевым продуктам» начиналась следующим образом:

«Никто не сомневается, что аллергия на пищевые продукты существует, но проблема пищевой аллергии приобрела сомнительную репутацию. Одной из причин явилось то, что этот диагноз ставили слишком широко, в том числе и в клинически малопонятных случаях. Излишние терапевтические требования вызвали обратную реакцию, окутав проблему облаком противоречий (и, возможно, послужили прикрытием для шарлатанства)».

Эти несколько предложений в сжатой форме отражают оценку с профессиональной медицинской позиции ситуации относительно пищевой аллергии.

Известно, что клинические проявления на употребление пищевых продуктов могут быть обусловлены самыми различными механизмами и термин «аллергия», к сожалению, по-разному понимают экологи и клинические иммунологи. В этом и заключена суть проблемы.

Слово аллергия впервые было использовано von Pirquet (1960) для определения феномена приобретенной, специфически измененной способности части тканей организма реагировать на различные вещества. Такое довольно широкое определение было вызвано необходимостью, а в настоящее время большинство врачей и ученых используют этот термин для определения феномена, обусловленного иммунологической повышенной чувствительностью, в частности опосредуемой через иммуноглобулин Е (IgE). Тогда как пищевая аллергия, опосредуемая через IgE, включает в себя только незначительное количество клинических проявлений, как это описано Lessof с соавт. (1980), в большинстве литературных источников по экологии пи-

* The Royal Infirmary, Edinburg, and Guy's Hospital, London.

щевой аллергией считают любую побочную реакцию у пациента, возникшую вследствие употребления пищи.

Механизмы, по которым пищевые продукты вызывают развитие клинических симптомов, могут быть представлены следующим образом:

1. Пациент может не переносить пищевой продукт, потому что он содержит:

а) вещества, которые сами по себе обладают фармакологической активностью, например гистамин (в рыбе, такой как макрель, в консервированных продуктах); тирамин (в некоторых сортах сыра); кофеин;

б) вещества, которые высвобождают эндогенные химические медиаторы, например, гистамин высвобождается при употреблении томатов, клубники;

в) токсичные вещества, например гексахлоробензен, использование которого привело к появлению приобретенной порфирии [Cam, Nigogosyan, 1963]; ацетанилид в сурепном масле, которое вызывает пневмопатию с респираторной недостаточностью [Tabuenca, 1981];

г) вещества, раздражающие слизистую желудочно-кишечного тракта, особенно если она уже изменена вследствие патологического процесса, например, при употреблении большого количества пряностей.

2. У пациента может быть intolerance на определенный пищевой продукт, так как в его кишечнике возможен дефицит некоторых важных ферментов, которые обычно участвуют в переваривании данного продукта, например, дефицит лактазы, который ведет к диарее при употреблении продуктов, содержащих молоко.

3. У пациента может быть истинная аллергия на пищевой продукт, сопровождающаяся появлением признаков, характеризующих повышенную чувствительность иммунологического генеза. Это довольно редкая патология по сравнению с другими типами непереносимости пищевых продуктов. Как правило, она опосредуется через иммуноглобулин IgE, но многие врачи и иммунологи относят к пищевой аллергии и заболевания, вызванные повышенной чувствительностью, опосредуемой через другие механизмы в соответствии с классификацией Кумбса и Геля [Coombs, Gell, 1963]. Поскольку многие врачи и иммунологи термин «аллергия» относят только к случаям повышенной чувствительности, опосредуемой через IgE, то в настоящее время для обозначения всех заболеваний, обусловленных реакцией повышенной чувствительности, предпочитают название «болезнь пищевой аллергии».

Имеет смысл упомянуть еще об одном существующем общем представлении — «маскировка пищевой аллергии». Разумеется, аллергия на пищевой продукт и непереносимость его могут быть не распознаны, особенно если продукт является ежедневным компонентом питания. Но Rinkel (1944) допускал, что некоторые

пациенты чувствуют себя даже лучше после использования в пищу продукта, который вызывает нарушения, а симптомы могут развиваться лишь через 2—3 дня. Ценность этой концепции остается вопросом нерешенным.

ВОЗВРАТ К НАТУРАЛЬНЫМ ПРОДУКТАМ И ЭКОЛОГИЯ

Вероятно, важно подчеркнуть, что побочные реакции на пищевые продукты интересуют главным образом специалистов двух групп: экологов и аллергологов. Тогда как движение за охрану окружающей среды в целом связано с общими проблемами, важными для человека; окружающей его средой и вредными для его здоровья изменениями, которые обусловлены современными условиями жизни, клинические экологи занимаются проблемой загрязнения атмосферы, питьевой воды и пищи в связи с теми изменениями в организме, которые могут вызывать такие загрязняющие примеси. Они борются за более строгий контроль за загрязнением атмосферы, за совершенствование стандартов с целью предупреждения появления вредных примесей в пище и за более ограниченное применение добавок к пищевым продуктам. Хотя многие их идеи и не получили должного подтверждения, но были так широко распространены, что стали общепринятыми.

Привлекая внимание к проблемам, связанным с загрязнением и примесями, клинические экологи встают перед дилеммой. В научном мире не принято пропагандировать идеи без определенных доказательств их ценности. Подобно ситуации, наблюдавшейся ранее у аллергологов, экологи в настоящее время вынуждены либо представить доказательства, подтверждающие их предположения, в частности там, где это касается медицинской помощи, либо отказаться от своей позиции. Тогда как аллергологи в аналогичной ситуации приняли такое требование, экологи не всегда следуют этому принципу. Многие из их заявлений остаются неподтвержденными, а в некоторых случаях были использованы с коммерческими целями лицами с не столь благородной мотивировкой, как у самих экологов. Поэтому следует учитывать как положительные моменты экологического подхода к проблеме, так и отрицательные.

Несомненно, за последний миллион лет образ жизни человека в индустриальных странах изменился коренным образом. По происхождению человек — существо травоядное и в некоторых странах мира, например в Кении, остается таковым до настоящего времени. Однако сравнительно недавно в процессе эволюции человек стал всеядным, а в большинстве западных стран и стран дальнего востока его диета чрезвычайно разнообразна, в пищу используются самые разнообразные продукты, многие из которых потенциально не лишены присутствия фармакологически активных веществ, веществ, обладающих раздражающими свойствами, аллергенов. Проблема еще больше усложняется в связи с тем, что в настоящее время пища может храниться в течение длительного

времени благодаря обработке, такой как консервирование, а поэтому возникает необходимость добавления консервантов и красящих веществ, которые сами по себе могут вызывать клинические признаки заболевания (например, сыпь, боли в животе).

В настоящее время появилась масса книг по вопросу «пищевой аллергии», написанных экологами в соавторстве с аллергологами. Первые исследования в этой области были опубликованы американскими учеными: A. H. Rowe (1931), A. F. Coca (1942), H. J. Rinkel, T. G. Randolph, M. Zeller (1951) и более позднее исследование R. D. Dickey (1971). В Англии, вероятно, самым известным клиническим экологом является R. Mackarness, чьи монографии (Not all in the Mind, 1976 и Chemical victims, 1980) являются захватывающе интересным, но поверхностным обзором проблем экологии в современном мире. Обе книги рассчитаны на широкую публику и подход к проблеме недостаточно критичен, они главным образом состоят из описания случаев заболеваний с клиническими проявлениями, которые были устранены при исключении из пищи определенных продуктов или при использовании необычных диет. Обе книги имеют целью создать впечатление, что в них изложено «преобразующее новое решение современных проблем распространения таких заболеваний, как аллергия, головные боли, сонливость, ожирение, нарушения функции кишечника, депрессии и другие психические заболевания, а также «заставить взглянуть на угрозу для нашего здоровья, которая заключена в химических веществах, содержащихся в пище и других продуктах домашнего хозяйства». Мало, что можно возразить по поводу того, что вещества, загрязняющие атмосферу, воду и пищевые продукты, потенциально представляют угрозу в современной жизни, но даже такая драматизация ситуации не является оправданием этих изданий.

Серьезное отношение к загрязнению пищевых продуктов действительно убедительно аргументировано. Известны несколько примеров, когда загрязнение пищи приводило к появлению случаев заболеваемости или смерти и такие случаи носили характер эпидемии, кроме того, есть основания предполагать, что множество случаев заболеваемости в более легкой форме не были распознаны. Так, потребовалось много усилий, чтобы установить причину трагедии, когда засорение воды отходами производства в бухте Минамата привело к смерти 35 человек вследствие употребления в пищу рыбы, содержащей ртуть. Аналогичной была и ситуация при массовом отравлении, вызванном фосфатом трикрезола, которая явилась следствием загрязнения пищевого масла [Hunter, 1978]. Знаменитая вспышка гепатита в Эппинге возникла в результате проникновения в некоторые мешки с мукой небольших количеств диаминодифенилметана [Harrington, Waldron, 1981]. В настоящее время известно множество сообщений «о токсико-аллергическом» синдроме, вызванном загрязненным сурепсико-аллергическом масле (глава 6). Там, где возникает подозрение о токсических эффектах вследствие всасывания химических веществ,

не представляется возможным исследовать все необъяснимые симптомы, и там, где симптомы не носят тяжелого характера, причина их устанавливается почти случайно. Примером может служить сенсибилизирующее действие псораленов, которые имеются в некоторых пищевых продуктах и лекарственных средствах, а также в лосьонах, используемых для защиты от солнечных лучей, псоралены вызывают стойкую «солнечную реакцию» даже после длительного периода, прошедшего с момента их использования. Существует множество доказательств того, что как тяжелые, так и легкие заболевания могут передаваться через самые разные пищевые продукты. Приведенные примеры составляют лишь вершину огромного айсберга.

Привлекая внимание к заболеваниям, которые возникли вследствие индустриализации нашего общества, клинические экологи определенно внесли свой вклад, который еще предстоит оценить полностью. Самым уязвимым местом в их работе является методика подхода к отдельным пациентам, когда при отсутствии определенных диагностических критериев они относят заболевание к «пищевой аллергии» и применяют методы лечения на основании эмпирических наблюдений, которые предлагаются как эффективные, но которые никогда не были проверены с использованием объективных способов оценки.

Дифференцировка между пищевой аллергией, непереносимостью и интоксикацией не существует при решении клинических задач экологами, а работы, посвященные этой проблеме, содержат описание историй отдельных случаев заболевания в ущерб анализу обнаруженных случаев заболевания среди определенных групп. При отсутствии диагностических критериев, без эпидемиологических исследований, направленных на установление причины и масштаба заболеваемости, и без объективной регистрации эффективности терапии подход экологов к решению проблемы еще не перешел от морализирования к научному обоснованию. Даже обычных клинических наблюдений, таких как пропорция больных с определенными клиническими проявлениями (например, артрит, головные боли), у которых может быть прослежена связь с употреблением пищевых продуктов, или особенности клинического проявления, которые могут послужить основанием в первую очередь заподозрить пищевую аллергию или непереносимость, пока недостаточно. Поэтому еще очень многое предстоит доработать, прежде чем экологический подход приобретет клиническую ценность.

ЗАБОЛЕВАНИЯ, В ГЕНЕЗЕ КОТОРЫХ ПРЕДПОЛАГАЕТСЯ ПИЩЕВАЯ АЛЛЕРГИЯ: ПРОТИВОРЕЧИВЫЕ ВОПРОСЫ

До сего времени остается спорным вопрос о том, какие состояния следует считать заболеваниями, связанными с пищевой аллергией. Большинство специалистов пришло к заключению, что к таковым

относятся состояния, при которых могут быть установлены прямые причинно-следственные взаимосвязи. К таким заболеваниям относятся ринит, конъюнктивит, астма, атопическая экзема, сосудистый отек и уртикарии, мигрень, целиакция и ее варианты, такие как герпетиформный дерматит.

Однако даже в отношении указанных заболеваний существуют трудности. Например, хотя некоторые пациенты с атопической экземой в анамнезе определенно имеют пищевую подтвержденную аллергию, с наличием специфических IgE к определенным продуктам, но это не означает, что у всех больных генез заболевания одинаков. Действительно, у некоторых пациентов наблюдают классическую картину атопической экземы с классическим для этого заболевания анамнезом и клиническими проявлениями, хотя в анамнезе у них отсутствуют данные, относящиеся к аллергии на пищевые продукты или ингаляционные агенты и у них не определяются антитела ни к пищевым продуктам, ни к летучим веществам. На этом основании можно возражать по поводу наличия у них аллергии, но также можно с определенной вероятностью допустить, что у них аллергическая реакция привелась в целом и осталась только явления повышенной реактивности со стороны кожи. Другим заболеванием, включенным в группу с предполагаемым аллергическим генезом, которое тоже представляет собой источник противоречий, является целиакция, так как до сего времени остается открытым вопрос, является ли оно следствием повышенной чувствительности. Действительно, при глютеновой энтеропатии могут наблюдаться выраженные иммунологические изменения (см. главу 9), но в то же время установлено, что глютен действует скорее как токсин, а не как аллерген, в частности, было показано, что у здоровых лиц могут развиваться поражения слизистой оболочки тонкой кишки при употреблении достаточно больших количеств глютена [Doherty, Barry, 1981].

Помимо приведенных выше примеров, известно много других заболеваний, где предполагается участие аллергического компонента в патогенетическом механизме, но в большинстве случаев точные доказательства отсутствуют. Часто патология возникает вследствие возникновения фармакологических эффектов всосавшегося вещества и является проявлением непереносимости к пище, а не пищевой аллергией, например, головные боли, обусловленные присутствием тирамина в консервированной рыбе, аритмии сердца, вызванные кофеином. До сего времени обсуждаются и другие клинические случаи, где тоже допускают вероятность влияния пищевой аллергии, к ним относятся: ревматоидный артрит, рассеянный склероз, язвенный колит, болезнь Крона, «общий аллергический синдром» и гиперреактивный синдром в поведении у детей. Иногда случаи внезапной смерти у младенцев относили за счет аллергии на молоко, так как в наблюдениях на животных такая взаимосвязь была установлена, но, однако, у человека она не была подтверждена.

Ревматоидный артрит

Уже давно принято считать, что пищевая аллергия может вызывать или обострять течение ревматоидного артрита (РА), и для такого мнения существуют некоторые основания. Американское общество ревматологов, однако, не сомневается в том, что причинно-следственных взаимоотношений между пищевой аллергией и ревматоидным артритом не существует. В сборнике под названием «Артрит — основные факты» авторы заявляют совершенно категорически, что, хотя некоторые пациенты утверждают, что специальные диеты помогают при ревматоидном артрите, но на основании тщательного научного исследования влияния диет на течение РА не было установлено, что они неэффективны и что не существует пищевого продукта, использование которого или исключение которого из пищи было бы важным фактором в лечении.

Несмотря на это, существует немало публикаций, документирующих исчезновение симптомов у пациентов с ревматоидным артритом после исключения из пищи определенного продукта. Однако важно понимать, что не у всякого пациента с артритом имеется ревматоидный артрит. Течение подагры действительно может изменяться при определенных ограничениях в рационе, и совершенно очевидно, что большинство пациентов, у которых изменения питания влияли на проявления заболевания, страдали артритом неревматоидного характера. Предполагается, что хорошо диагностируемый палиндромный ревматизм, который характеризуется краткосрочными атаками артрита, может иметь происхождение, связанное с пищевой аллергией. Хорошо известно, что при абсорбции потенциально обладающих свойствами аллергена пищевых продуктов образуются циркулирующие иммунные комплексы. При таких обстоятельствах кажется возможным возникновение артрита с появлением временных симптомов, а не развитие необратимой деформирующей патологии, которая характерна для РА.

Многие оценки по проблеме ревматоидного артрита, представленные в старой литературе, следует воспринимать критически, так как они не подкреплены адекватными серологическими исследованиями. То же самое относится и к книге Dong и Banks (1976) под заглавием «New Hope for the Arthritic», в которой нашла поддержку идея о важности диеты в лечении РА. Хотя это издание последних лет, но в нем представлен 37-летний опыт авторов, а научные основы и принципы диагностики не соответствуют современному уровню знаний, динамика улучшения в клинической картине представлена в форме описания отдельных случаев. Такое критическое отношение неприемлемо по отношению ко многим работам последних лет, в которых делаются предположения о возможности влияния диеты на проявления клинически доказанного РА. Так, Parke и Hughes (1981) описали исследование, проведенное с одним пациентом, у которого выявлялась

связь между употреблением пищи и ухудшением симптомов РА. При употреблении молока и сыра у пациента развивались более яркие проявления синовита и параллельно повышался титр циркулирующих иммунных комплексов и возрастал титр специфических IgE антител к молоку и сыру. В другой публикации последних лет Sköldström с соавт. (1979) также высказывают предположения о том, что устранение пищевых продуктов может сопровождаться улучшением клинических проявлений РА. Они обнаружили, что у пяти из шестнадцати больных наступило улучшение после 7—10 дней голодания, в сравнении с одним случаем улучшения в контрольной группе из 10 больных, которые не голодали. Эти две работы свидетельствуют о том, что дальнейшие исследования взаимосвязи между употребляемой пищей и улучшением клинических проявлений РА могут оказаться плодотворными.

Теоретически вполне вероятно, что пациенты, у которых существуют затруднения в выведении иммунных комплексов из кровотока (так как они страдают РА), могут возникнуть трудности в утилизации дополнительных иммунных комплексов, появление которых может быть спровоцировано пищевыми продуктами [Raganelli et al., 1979]. Такое объяснение позволяет не связывать их с причинными факторами в этиологии РА как такового.

Палиндромный ревматизм с точки зрения пищевой аллергии заслуживает особого внимания, хотя, возможно, он не имеет отношения к ревматоидному артриту. Этот синдром был описан в 1914 г. Solis-Cohen в статье под заголовком «О некоторых ангионевротических артрозах (периаартрозах, параартрозах), которые часто ошибочно диагностируются как подагра или ревматизм». Cohen описал внешние признаки болезненных опухолей в области суставов или мягких тканей, которые часто появляются через регулярные (ежедневно, еженедельно или реже) или нерегулярные интервалы, продолжительность существования которых от нескольких часов до нескольких недель, и которые затем исчезают полностью. Заболевание было названо Hench, Rosenberg в 1941 г. палиндромным ревматизмом, авторами было изучено 34 случая заболевания и у 16 больных в качестве причинного фактора была заподозрена пищевая аллергия. Это предположение, однако, не получило научного подтверждения. В 1943 г. Vaughan изучал палиндромный ревматизм среди больных с аллергией и обнаружил, что из 1000 пациентов с аллергией у 20% были жалобы на боли в суставах в прошлом или в настоящий момент или на их опухание, и в 3% было обнаружено, что ухудшение или рецидив ревматических симптомов были обусловлены вполне определенными пищевыми продуктами. У половины из этой группы (27 пациентов) были положительными кожные пробы на пищевые продукты, а у другой половины употребление пищевого продукта сопровождалось провокацией симптомов заболевания. Среди продуктов, способных вызвать патологию, были ветчина, молоко, яйца, томаты, клубника и другие фрукты. Автор пришел к выво-

ду, что причиной заболевания палиндромным ревматизмом может быть пищевая или ингаляционная аллергия, но это не означает, что это единственная причина.

Рассеянный склероз

Частота рассеянного склероза (РС) чрезвычайно варьирует в разных странах. Предполагали, что частота распределения в различных географических зонах может быть связана с характером питания населения. На основании эпидемиологических исследований в 1964 г. Shatin сделал предположение, что РС может быть следствием непереносимости глютена, и до сего времени эта точка зрения находит поддержку, поскольку диета с исключением продуктов, содержащих глютен, оказывает положительное воздействие на течение заболевания. Однако проведенное Wright с соавт. в 1965 г. исследование антител при РС не выявило высокого их титра по отношению к глютену. Было показано, что у больных значительно повышен титр антител к молоку, но этот факт не нашел достаточно убедительного обоснования.

Множество других исследований представляют собой главным образом исторический интерес. В одном из эпидемиологических исследований были сделаны наблюдения, позволившие предположить, что характер питания может быть важным фактором в развитии РС [Swank, 1950], а биохимические исследования свидетельствовали о дефиците линолеата в сыворотке больных с РС [Baker et al., 1964; Tichy et al., 1969]. Многие исследования, проведенные с целью выяснения влияния дополнительного количества линолеата в питании на течение заболевания, показали неоднозначные результаты. Так, Miller с соавт. в 1973 г. нашли, что у пациентов, принимавших линолеат, рецидивы возникали реже и протекали легче, однако прогноз заболевания существенным образом не изменялся. Bates с соавт. (1978) не обнаружили изменений в частоте обострений у больных, принимавших пищу, обогащенную линолевой кислотой, но рецидивы имели тенденцию к более легкому течению в этой группе.

В итоге пришли к выводу, что у больных с РС может быть дефицит линолеата, но добавление линолеата в пищу не изменяло существенным образом течение заболевания. Ни в одном из указанных исследований не обнаружено данных, позволяющих предполагать наличие пищевой аллергии.

Язвенный колит и болезнь Крона

Этиология язвенного колита и болезни Крона остается неустановленной. Как и при других заболеваниях, где традиционная медицина не давала определенного ответа, в качестве причинного фактора предположили пищевую аллергию. Такое предположение впервые было высказано Andresen в 1942 г., он считал, что по крайней мере две трети больных, страдавших язвенным колитом

(ЯК), имели патологию, обусловленную пищевой аллергией, и в большинстве случаев ЯК был связан с аллергией на молоко. Позднее Truelove (1961) описал клиническую картину у пяти больных, которые получали диету, лишенную молочных продуктов. После введения такого режима питания были отмечены улучшения как со стороны клинических проявлений, так и данных при сигмоидоскопии. Несмотря на это интересное наблюдение, исключение молока из режима питания больных не получило признания как мероприятие в комплексной терапии, стандартно применяемой при ЯК. Существует вероятность возникновения вторичной непереносимости к молоку у некоторых больных с ЯК вследствие утраты ферментов, продуцируемых слизистой, либо вследствие других причин; но данных, свидетельствующих о том, что молоко действует у таких больных в качестве аллергена, не было получено.

О'Morain с соавт. использовали в 1980 г. для лечения больных с болезнью Крона элементарные диеты и в большинстве случаев наблюдали ремиссию заболевания. Причина этого не установлена, но такая диета может оказаться эффективной, так как она обеспечивает необходимые для организма питательные вещества, и при этом является гипоаллергенной, она может действовать также, обеспечивая функционирование кишечника при наличии в нем поражений, либо посредством изменения флоры кишечника.

Общий аллергический синдром

Существует мнение, что иногда возникает необходимость в использовании чрезвычайных условий для защиты отдельных больных с очень высокой чувствительностью от воздействия химических примесей как в производственных, так и в домашних условиях. Такими примесями могут быть пары бензина и двуокиси серы в воздухе, которым мы дышим, искусственные консерванты, которые загрязняют нашу пищу и воду, и даже пластические массы, которые присутствуют в водопроводной воде. Нелогичное предложение, возникшее вследствие этого, сводится к тому, что такие сверхчувствительные пациенты должны содержаться в замкнутом пространстве, получать специально приготовленную пищу и дышать воздухом, пропущенным через промышленные фильтры.

Концепция «тотальной аллергии» поразила воображение многих членов общества, которые имеют отношение к судьбе лиц с «аллергией к двадцатому веку», и они много сделали для обеспечения пациентам, страдающим этой «болезнью», дорогостоящего лечения. Однако критерии для постановки диагноза остаются неуточненными. Описанные при этом заболевании симптомы могут проявляться в форме слабости, сонливости, потери сознания, судорог, провалов памяти, загрудинных болей, дыхания с астматическим компонентом, мигрени, нарушений функции кишечника и мочевого пузыря, суставных болей и кожных гиперестезий. К ним можно добавить реже наблюдающиеся симптомы симмет-

ричных парестезий конечностей и мышечные судороги, которые могут возникать у чувствительных больных при 2—3-минутной гипервентиляции, с возникновением последующей потери двуокиси углерода и метаболическими эффектами, сопровождающими дефицит углерода [Mixon, 1982].

Чрезвычайно тяжелые множественные проявления аллергии действительно встречаются, например при эозинофильном гастроэнтерите (глава 6), но эта патология не является обязательной при постановке диагноза «тотальная аллергия», и в специальной медицинской литературе это было сразу же четко определено. По оценке в сообщениях на эту тему в лондонской «Observer» и «The Sunday Times» для диагноза этой патологии не требуется доказательств аллергии или заболевания желудочно-кишечного тракта. Ситуация, возможно, является отражением того доверия, которое члены государственных учреждений оказывают сообщениям в прессе и по телевидению, и того недостатка в доверии к медицине, которые существуют, так как под настойчивым воздействием общественности все-таки в системе Национальной службы здоровья в Англии были созданы подразделения для лечения жертв такой патологии.

Постепенно появились объективные данные о том, что этот диагноз иногда ставили больным с некоторыми отклонениями в психике, в том числе больным с нервной анорексией или при истерии. В настоящее время существует мало оснований, чтобы вообще допускать наличие аллергии большинства пациентов, которым был поставлен такой диагноз.

Аллергия и симптомы психопатологии

Периодически вновь возникает предположение, что психические симптомы, которые отнюдь не всегда сопровождаются проявлениями аллергии в общепризнанном понимании, могут быть обусловлены реакциями, связанными с пищевой аллергией или другими формами непереносимости пищи. Широкий диапазон симптоматики включает такие проявления, как плохая концентрация, приступы агрессии, спутанность сознания и депрессии [Wraith, 1980]. В некоторых исследованиях отмечается частое сочетание психических симптомов, головных болей и мигрени [Brown et al., 1981] без указания на то, что симптомы имеют иммунологический генез. В других работах [Rapp, 1978] высказывается предположение о том, что более двух третей детей с «гиперкинетическим синдромом» имеют клинические признаки аллергии в форме симптомов затруднения дыхания через нос или кожных реакций и такая же пропорция из них имеет положительные кожные пробы на «пыль и пыльцу», в то время как «соответствующие кожные пробы в контрольной группе были отрицательными». Хотя публикации по этой проблеме несовершенны в методологическом отношении и результаты представлены недетально, по имеющимся сообщениям о контрольных исследованиях, в которых психические и

другие симптомы были спровоцированы противопоказанной пищей, которую давали по методике двойного слепого контроля; исследования проводились как со взрослыми, так и с детьми с нарушениями в поведении и обучении, обусловленными «гиперкинетическим синдромом» [Rapp, 1978, 1979; O'Shea, Porter, 1981]. Эти данные были приняты не всеми специалистами и не все сообщения по этой проблеме свидетельствуют о том, что исключение из пищи продуктов, которые считаются провоцирующими факторами, сопровождается изменениями поведения [Lancet, 1982]. Однако поскольку при такой патологии, как глютеновая энтеропатия, периодически встречаются наблюдения о связи между реакциями на пищу и возникновением психических отклонений (см. главу 9), то эти аспекты проблемы остаются открытыми для дальнейших исследований.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ТЕСТЫ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ И НЕПЕРЕНОСИМОСТИ

Диагностические тесты, которые используются для дифференцировки пищевой аллергии и непереносимости пищевых продуктов, являются еще одной областью противоречий. Некоторые из таких тестов научно обоснованы, тогда как другие в лучшем случае имеют сомнительную ценность. К научно обоснованным относятся следующие тесты:

1. **Провоцирующие тесты.** Они ценны лишь в том случае, если получают объективную оценку. Неадекватные клинические проявления при употреблении в пищу определенных продуктов можно наблюдать у симулянтов, при неврастении, а также у психически больных лиц. Поэтому тесты должны проводиться по двойному слепому методу, максимально тщательно организованному, чтобы избежать ошибочной диагностики, которая не исключена при таких функциональных нарушениях, как истерия.

Сложности оценки результатов при открытой провокации иллюстрируются на примере наблюдения 15-летней девочки, сделанного доктором Parveen Kumar (персональное сообщение). У нее с 7 лет появились жалобы на боли в животе, а к 14 годам они настолько усилились, что, по сведениям, полученным от родителей, вызывали потерю сознания длительностью до часа. У ребенка были проведены многочисленные исследования, в том числе и внутрикожные пробы с большим диапазоном пищевых веществ — все с отрицательным результатом. Поскольку считалось, что у нее имеются антитела к глютену, она питалась продуктами, не содержащими глютена, но это не принесло положительных результатов. Было проведено электроэнцефалографическое и электрокардиографическое исследование и замаскированно дан глютен, который не вызвал никаких отклонений, а затем три маленьких кусочка хлеба открыто. Через 15 мин девочка пожаловалась на

боли в животе, через 30 мин начала кричать от боли и при этих обстоятельствах потеряла сознание, но продолжала реагировать вздрагиванием на болевые стимулы. Через 10 мин она пришла в себя, но оставалась эмоционально лабильной. В течение всего этого периода исследования изменений со стороны электроэнцефалограммы и электрокардиограммы не наблюдали. Психиатр установил выраженные эмоциональные изменения и пришел к заключению, что все клинические проявления были истерического происхождения.

Можно сделать вывод, что, хотя провоцирующие тесты важны, но пациент не должен знать, что за пищу он получает. Наблюдаемые симптомы должны быть воспроизводимы и другие продукты не должны их вызывать. Даже когда они положительные, нет необходимости дифференцировать провокационные тесты в случаях пищевой аллергии, непереносимости пищи и идиосинкразии к пищевым продуктам.

2. Кожные тесты. Эти тесты являются еще одной областью противоречий в диагностике пищевой аллергии, так как многие аллергологи заявляют, что внутрикожные тесты и тесты через скарифицированную кожу бесполезны. Такая ситуация может быть следствием плохой стандартизации тест-экстрактов, а также того, что кожные тесты иногда остаются положительными в течение длительного времени после исчезновения пищевой аллергии детского возраста. В тех случаях, где положительные, четко выраженные (5 мм) кожные пробы на пищевые аллергены коррелируют с радиоаллергосорбентными тестами, они являются диагностически важными для выявления повышенной чувствительности через IgE. Как и можно было ожидать, они не имеют ценности при повышенной чувствительности иного аллергического типа, или непереносимости пищи иного генеза. Сообщения о поздних кожных реакциях пока не получили полной оценки, в том числе и утверждение того, что у больных с глютеновой энтеропатией глиадин может вызывать реакции повышенной чувствительности замедленного типа, или по типу феномена Артюса.

3. Радиоаллергосорбентные тесты (РАСТ). Эти тесты могут оказаться ценными при диагностике пищевой аллергии, но они дорогостоящие и могут оказаться не более информативными, чем внутрикожные тесты. Активность РАСТ исчисляется от 0 до 4, где значение 4 соответствует $17,5 - > 1000$ РАСТ единиц (1 единица приблизительно эквивалентна 1 МЕ общего содержания IgE). В прошлом специфичность этого метода была ниже вследствие перекрестных реакций среди полисахаридов растительного происхождения, но методология в настоящее время значительно усовершенствована и РАСТ стали значительно более информативными.

4. Исследования пищевых антител, не относящихся к IgE антителам, с использованием тестов преципитации гемагглютинации или иммуносорбентного связывания фермента. Это тесты на антитела IgG, они дают результаты, мало коррелирующие со специфич-

ческими заболеваниями, но могут оказаться положительными при энцефалопатии, чувствительной к глютену, возможно, это является следствием повышенной проницаемости кишечника, вызванной глютенom. Сходные наблюдения были сделаны ранее при язвенном колите [Jewell, Truelove, 1972].

5. Биопсия тощей кишки. Данный тест при энтеропатии, чувствительной к глютену, свидетельствует о частичной или субтотальной атрофии ворсинок. Они остаются нормальными у больных с повышенной чувствительностью на пищевые продукты, связанной с продуцированием IgE [Braathen et al., 1980; Barnetson et al., 1981]. Ниже будут приведены тесты, используемые аллергологами, но не имеющие большой ценности.

1. «Пульсовой тест». Впервые описан Соса (1942). Существует множество вариантов этого теста, основанного на утверждении, что у больных с пищевой аллергией после всасывания пищи, которая является сенситизирующим фактором, значительно учащается ритм работы сердца. Установлено, что всасывание продуктов, содержащих кофеин, может сопровождаться суправентрикулярной тахикардией, она может развиваться и при анафилактических реакциях, но при других обстоятельствах ценность теста не определена полностью.

2. Сублингвальное провоцирующее использование пищи. Тест основан на частичном всасывании пищевых веществ со слизистой подъязычной области (подобно нитроглицерину при стенокардии) с последующей провокацией системной реакции, выраженной умеренно. Этот тест может быть использован главным образом как вариант провоцирующего теста или в сочетании с сублингвальной терапией, которая будет обсуждаться в дальнейшем. Ценность этого теста вызывает большие сомнения, многочисленные исследования, проведенные в последние годы, свидетельствуют о том, что при сублингвальном использовании исследуемых пищевых экстрактов и контрольных веществ дифференцировки не происходит [Комитет по пищевым провоцирующим тестам, 1973; Breneman et al., 1974; Lehman, 1980a].

3. Внутрикожные тесты. Эти тесты впервые описаны Rinkel [1949a, b, c]. Они будут обсуждаться позднее в разделе терапевтических методов. При формальном отношении к методике она плохо воспроизводима, и существуют большие сомнения относительно ценности методики в качестве диагностического теста при пищевой аллергии [Hirsch et al., 1981].

4. Цитотоксические тесты с пищевыми веществами в диагностике пищевой аллергии. Этот метод исследования был предложен Black в 1956 г., он основан на предположении о том, что пищевые аллергены будут лизировать лейкоциты пациентов с пищевой аллергией. Пленка лейкоцитов из центрифугированной венозной крови инкубируется с предполагаемым пищевым аллергеном в течение различных интервалов времени (обычно около 2 ч) и затем определяется количество лизированных лейкоцитов. Последняя публикация Lehman (1980b) представляет данные о

том, что, хотя при исследовании в определенное время тест хорошо воспроизводим, но он настолько варьирует при исследовании в разные дни, что не имеет диагностической ценности.

ОРТОДОКСАЛЬНЫЕ И НЕОРТОДОКСАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

Существует три главных способа разрешения проблем, обусловленных пищевой аллергией и непереносимостью пищевых продуктов.

1. Исключение пищевого продукта

Естественно, что самым действенным методом является исключение продукта из диеты, если он вызывает клинические симптомы, вне зависимости от их генеза. Однако, если у больного непереносимость к яйцам, или молоку, или другим часто используемым в пищу продуктам, то тогда такой режим питания создать нелегко. Пациенты имеют очень ограниченный режим питания, если из пищи исключить яйца или молоко.

Экологи очень рекомендуют использование «чередующейся диеты». Rinkel и соавт. (1951) сделали предположение о том, что сенсibilизация к некоторым продуктам питания не носит постоянного характера, воздержание от применения таких продуктов в питании в течение нескольких дней или недель создает возможность их последующего использования без клинических осложнений. Однако частое использование пищевого продукта после периода лишения может вновь привести к повышению чувствительности.

Таким образом, полагают авторы, применение «чередующейся диеты», особенно если алергизация имеется на несколько пищевых веществ, является процессом очень сложным. Полного научного обоснования такой режим питания пока не получил.

2. Противоаллергические средства

В тех случаях, когда у больного имеется больше оснований предполагать пищевую аллергию, а не непереносимость к определенному продукту, можно использовать такие лекарственные средства, как кромолин натрия. Действие таких препаратов обсуждается в 6-й главе. Если клинические симптомы являются следствием всасывания пищевого продукта, а не аллергической реакции в кишечнике, такие препараты могут иметь лишь ограниченное значение.

Поскольку большинство применяемых в настоящее время хромонов не абсорбируются, то их потенциальная эффективность теряется.

3. Методы гипосенсибилизации

Методы гипосенсибилизации представляют собой заманчивую идею решения проблемы. Поскольку у детей наблюдают по мере взросления исчезновение пищевых аллергий (в частности на молоко) [Kuitunen et al., 1975], то можно предположить, что существует естественный процесс гипосенсибилизации, который можно усилить, применяя соответствующие методы терапии. Методы гипосенсибилизации, однако, подвергаются критической переоценке, так как они были использованы у больных с аллергией на пищевые продукты, которая носила неопределенный клинический характер и была недостаточно подтверждена.

Эти методы лечения аллергии до сего времени остаются источником серьезных противоречий, хотя в течение последних 70 лет они были популярны. Noon (1911) и Freeman (1911) утверждали, что пыльца содержит в себе токсины, который вызывает аллергию, и они использовали методы иммунизации для создания активного иммунитета. Впоследствии Cooke с соавт. (1935) нашли, что введение сыворотки, взятой от пациентов, которым была проведена гипосенсибилизация к амброзии полыннолистной, сопровождалось стиханием симптоматики у пациентов, не получавших ранее лечения, и на основании этого пришли к выводу, что в процессе гипосенсибилизации происходит продуцирование блокирующих антител. Эта гипотеза до сего времени еще имеет поддержку, хотя в настоящее время известно, что гипосенсибилизация не может быть следствием только одного этого механизма [Lichtenstein et al., 1968]. Методы гипосенсибилизации доказали свою эффективность на основании проводившихся контролируемых исследований при аллергическом рините и у некоторых больных с бронхиальной астмой; но при изучении пищевой аллергии методы контролируемых исследований не были использованы. Обычное объяснение причины отсутствия критического анализа сводится к тому, что было бы неправильным воздержание от использования эффективного метода терапии даже на короткий период времени только лишь для того, чтобы убедиться, что он является действенным. Такие аргументы подходят лишь для тех, кто предпочитает просто верить, и не пытается установить истину.

Иммунотерапия при лечении больных с аллергическим ринитом, бронхиальной астмой и аллергией на яды *Hymenoptera* в настоящее время достаточно разработана. Используемый в настоящее время вариант лечения заключается в повторном подкожном введении экстрактов аллергенов, вызывающих патологию, в постепенно нарастающих дозах в течение нескольких месяцев (с повторением, как правило, ежегодно) до тех пор, пока не будет достигнута большая иммуногенная доза. Этот процесс можно контролировать иммунологическими исследованиями, которые, например при сенной лихорадке, будут следующими: повышение титра специфических сывороточных IgG антител к аллергену,

увеличение в сыворотке IgE антител в течение первых нескольких месяцев с последующим медленным снижением специфических IgE в течение многих лет; увеличение количества специфических IgG и IgA антител в секрете носовой полости у пациентов, которые получили эффективную терапию. Точные механизмы такой методики гипосенсибилизации до сего времени не установлены. Очевидно, важно то, что происходит блокирование IgG антител, но в этой связи интересно заметить, что при использовании для лечения неочищенных экстрактов в качестве антигенов могут быть обнаружены антитела именно против таких антигенов даже у таких больных, которые не реагировали на лечение. Очевидно, важно также индуцирование супрессии Т-лимфоцитов аллергической реакции.

В случаях пищевой аллергии очень недостаточно данных, свидетельствующих как об эффективности «гипосенсибилизации», так и об иммунологических изменениях, которые она вызывает. Действительно, по времени проводившиеся курсы различны и это свидетельствует о том, что даже если метод эффективен, то механизм развития этого эффекта может быть различен. Frankland (1973) использовал метод «интенсивной иммунизации» у больных с высокой степенью аллергизации, у которых пищевая аллергия высокой степени была подтверждена, и иногда наблюдал значительное улучшение. Аналогичные наблюдения были сделаны Freedman В. J. (персональное сообщение). Методика состоит из трех этапов [Freedman, 1930]. Для проведения 1 и 2 этапов больного госпитализируют, предварительно подтвердив положительную реакцию на пищевой аллерген по прик-тесту. На первом этапе аллерген вводят подкожно дробно большими частями с 20-минутными интервалами для определения минимальной дозы, на которую у пациента появится реакция, эта доза и будет начальной дозой, с которой начинают гипосенсибилизацию. Например, вначале вводится 0,1 мл экстракта из рыбы с концентрацией 10^{-9} , затем 10^{-8} , 10^{-7} и т. д., пока не появится локальная реакция. Второй этап начинается по крайней мере через 3 ч после появления локальной реакции первого этапа. Дозу, на которой появилась локальная реакция, повторяют, а затем с трехчасовым интервалом производят инъекции экстракта в возрастающих дозах таким образом, чтобы после четырех последующих инъекций доза возросла в десять раз. Высшую дозу повторяют один раз в неделю в течение месяца, затем один раз в четырнадцать дней еще один месяц, а в дальнейшем ежемесячно (3-й этап). В случае успешного лечения через месяц от начала терапии можно назначить внутрь небольшие количества пищи, которая раньше вызывала анафилактические реакции, например, яйца. В некоторых случаях у больного вновь появляется возможность употреблять обычные количества продуктов, как это наблюдали по отношению к рыбе и молоку [Frankland A. W., персональное сообщение]. У некоторых пациентов, однако, не удается провести курс лечения, следует также иметь в виду вероятность возникновения сп-

туации. В США с при-
санные Р-
отими мет-
личества
ипченную
ких симит
на пищу,
ка). Затем
щих разв
трализую
10 мин п
акции. Ло
зы» для
пользоват
больше с
Лечение
под язык
вальное
несколки
разные пе
ривается
длительн
создавать
того, их
тоже сом
зом при а
исследова
которой
слепому
делений
таты иссл
пациенто
получали
или с пла
Рекоменд
касающие
Успехи п
гностики,
ют несост
как знаха
летворить
бор и он
тернативн
медицина

туации, при которой могут потребоваться мероприятия для борьбы с анафилаксией.

В США предпочитают использовать методы гипосенсибилизации с применением низких доз, в основе их лежат методики, описанные Rinkel (1949a, b, c) и Miller (1977). В соответствии с этими методиками пищевые экстракты вводят внутрикожно в количествах, которые достаточны, чтобы вызвать локальную ограниченную реакцию (она, как правило, проявляется в форме легких симптомов, характерных для аллергической реакции больного на пищу, например, затрудненного дыхания или сосудистого отека). Затем инъекции повторяют с использованием все возрастающих разведений до тех пор, пока не будет установлена «нейтрализующая доза», т. е. такая доза, при которой в течение 10 мин после введения не проявляются признаки локальной реакции. Лечение заключается в назначении «нейтрализующей дозы» для регулярной «иммунотерапии». Большие разведения использовать не стоит, так как, по имеющимся сведениям, они больше склонны вызывать тяжелые симптомы пищевой аллергии. Лечение состоит из применения «нейтрализующей дозы» либо под язык три раза в день, или ежедневно подкожно. Сублингвальное использование препарата продолжается в течение нескольких лет, а подкожные инъекции определяются врачом на разные периоды. Клиническая эффективность этих методов оспаривается многими клиницистами, не говоря уже о том, что такие длительные режимы терапии, в течение нескольких лет, могут создавать у пациента чувство зависимости от врача, и, кроме того, их ценность с точки зрения теоретической обоснованности тоже сомнительна. Эффективность такого метода, главным образом при аллергическом рините, а не при пищевой аллергии, была исследована Американской аллергологической школой, в рамках которой были проведены 2-годичные исследования по двойному слепому методу с привлечением различных аллергологических отделений [Hirsch et al., 1981]. Lehman (1980a) сообщил результаты исследований по двойному слепому методу, проведенных у пациентов, у которых была заподозрена пищевая аллергия. Они получали капли, содержащие пищевые вещества, сублингвально или с плацебо, но различий не было выявлено.

Рекомендации немедицинских организаций, касающиеся аллергии

Успехи парапаучных течений в медицине, как в области диагностики, так и лечения аллергии, до некоторой степени отражают несостоятельность общей медицинской науки. По существу как знахари и лекари, так и врачи оказались неспособными удовлетворить надежды своих пациентов. У пациента всегда есть выбор и он может обращаться к специалистам из разного рода альтернативных сфер, которые обычно преуспевают, когда научная медицина становится областью негативного отношения.

В худшем их варианте паранаучные методы решения медицинских проблем мало чем отличаются от обычного мошенничества, когда диагностика или чрезвычайно эффективные способы лечения предлагаются за вознаграждение, но не имеют никакого оправдания или обоснования. Иногда, опять-таки за вознаграждение, предлагается какое-нибудь новаторское решение, хотя известно, что эффективность его также не доказана. Многие методы лечения пищевой аллергии, которые были описаны до сего времени, относятся именно к такой категории. Иногда новые методы решения проблемы можно оправдать, но только если специалист способен оценить критически свои действия. Однако часто такой врачеватель недостаточно квалифицирован, чтобы провести объективную оценку своих методов, и только под давлением служб, контролирующих разрешение на такую деятельность, неохотно организует исследование своих предположений для установления их ценности под угрозой запрещения. К этому времени уже многие больные прошли лечение, дорогостоящее и неэффективное.

Проведенные научной медициной исследования некоторых наблюдений, сделанных неортодоксальной медициной, установили их действительную ценность. Так, остеопаты дали некоторые основы для дальнейшего изучения позвоночника, акупунктура легла в основу методов электростимуляции, иммунотерапия с использованием укусов насекомых исходит из принципов старой школы аллергологов. Многие методы терапии, указанные выше, хотя и не имеют установленной эффективности, однако являются логичной попыткой облегчить заболевания. Однако многие неортодоксальные методы решения проблем не имеют достаточных оснований и не могут быть отнесены даже к этой категории.

Множество организаций занимаются проблемами разного рода «аллергических» болезней, это отражает ситуацию, в которой многие люди, нуждающиеся в помощи, не могут ее получить от профессиональной медицины. Существование таких организаций вовсе не является гарантией их профессионального качества. Многие из них находятся в Англии и еще больше подобных организаций имеется в других странах. Одна из таких консультативных организаций предлагает определить у больного источник аллергизации по образцу волос с использованием радиологического оборудования. Услуга этой организации стоит от 6 до 10 фунтов и больной получает список пищевых продуктов и химических веществ, к которым на основании проведенного «анализа» волос предполагается аллергия, кроме того, даются некоторые общие рекомендации по коррекции питания при лечении пищевой аллергии. Эта же организация на основании исследования волос определяет, нет ли у пациента дефицита витаминов или минеральных веществ, что стоит еще шесть фунтов. На основании такого обследования может быть рекомендовано питание, обогащенное мегадозами витаминов, или совет избегать приготовления пищи в алюминиевой или свинцовой посуде. Через шесть меся-

цев положено повторное исследование волос пациента. Наше знакомство с этой организацией заключалось в том, что один из наших сотрудников послал для исследования волосы больного, который имел типичный вариант сосудистого отека при употреблении в пищу яиц или рыбы, на оба эти аллергена у него были положительные кожные реакции по прик-тесту и положительные результаты по радиоаллергосорбентному тесту. Исследование волос этого больного показало, что он имеет «аллергию к коровьему молоку и сыру», и ему было рекомендовано избегать употребления их в пищу. За дальнейшую плату ему предлагали детально исследовать «пульсовой тест» и провести аутоиммунотерапию с использованием мочи.

Еще одной организацией, которая занимается проблемами пищевой аллергии и специализируется на рекомендациях по лечению этой патологии как у человека, так и у животных, является «Радиологическое общество», которое функционирует в Англии более шести лет. Оно имеет школу радиологов, где студенты обучаются методам работы с радиологическим оборудованием и интерпретации результатов. Все, что требуется, так это отрезок волос больного (так называемое «доказательство»), который действует как связующее звено между радиологическим воздействием (которое измеряет электромагнитную радиацию различной частоты) и пациентом вне зависимости от его местопребывания. Эта организация главным образом обслуживает больных с симптомами ингаляционной или пищевой аллергии, шизофренией, депрессией, а также с другими заболеваниями центральной нервной системы, эпилепсией и мигренью. После исследования пациент получает рекомендацию об исключении того продукта, который был выявлен, как причинный фактор «аллергических» симптомов.

Родоначальником радионики был врач из Сан-Франциско, доктор Abrams, который в самом начале двадцатого века установил, что при перкуссии живота в вертикальном положении зоны приглушения и усиления звука изменяются в различных точках по кругу. Затем он продолжал развивать свои наблюдения и отметил, что «характер электромагнитного излучения», исходящего от отдельных больных, значительно варьирует. Свои наблюдения он проэкстраполировал в соответствии с диагнозом заболевания и методами лечения, при этом присутствие больного не требовалось.

Существует и еще одна организация, которая предлагает свои рекомендации в случае пищевой аллергии, наряду с длинным перечнем книг, в том числе по проблемам экологии, аллергии в целом, по использованию диет при раке и по аутоиммунной терапии с применением мочи. Случай с пациенткой, страдавшей операбельной формой рака молочной железы, свидетельствует о тех опасностях, которые несет в себе некритическое отношение к попыткам диетотерапии. Больная поступила в клинику города Эдинбурга, но отказалась от хирургического лечения, так как была знакома со статьей под заголовком «Лечение рака по методу

Жентлера», т. е. по методу исключения пищевых продуктов. С течением времени карцинома у больной метастазировала и стала неоперабельной. Очевидно, что если в одних случаях для больных с необратимыми вариантами патологии диета может быть обоснована, например при рассеянном склерозе, так как она не грозит ухудшением течения патологии, то в других случаях, например в ранних стадиях злокачественных заболеваний, необходимо без промедления осуществлять общепринятые методы лечения, которые могут быть эффективны.

Рекомендации применения аутоиммунной терапии с использованием мочи заслуживают более детального обсуждения. Действительно, магические свойства мочи имеют длительную историю и применение мочи внутрь в качестве средства для лечения заболеваний практиковалось во всем мире в течение столетий. Организация «Вода жизни» излагает рекомендации по применению мочи в книге «Курс по уринотерапии» (The Water of Life, a Treatise on Urine Therapy). Эта книга John Armstrong (1971) впервые была опубликована в 1944 г. Она состоит из многочисленных историй с описанием случаев различных заболеваний, когда больные принимали, как правило, свою собственную мочу и состояние их улучшалось. Гораздо более настораживающая брошюра имеет название «Применение мочи сублингвально и в инъекциях для лечения аллергии — предварительное сообщение»*, автора А. Р. Динне. Он пытается усовершенствовать аутоиммунную терапию с применением мочи путем введения пациентами своей собственной мочи себе или своим детям. Автор заявляет (не имея на то оснований), что антитела к аллергенам по наблюдениям «в моче превращаются в функционально полноценные иммуноглобулины». Идея заключена в том, что такие антитела могут быть полезными в лечении аллергических болезней. Автор дает подробные инструкции о том, как фильтровать мочу, о дозировании при подкожном введении в ягодичной области в соответствии с весом тела больного. Для пациентов с весом более 200 фунтов доза составляет 8 мл (!); для детей — 2 мл. Инъекции повторяют еженедельно до исчезновения симптомов, что, по мнению автора, составляет 3—4 мес. Лечение можно также проводить на основе сублингвального применения мочи.

Псевдонаучное решение проблемы не лишено опасности. Слишком самонадеянно поступают доктора, полагая, что знахарская медицина представляет собой методы лечения, созданные безумными и для безумных, поэтому необходим критический анализ их псевдонаучной деятельности, чтобы вывести из заблуждения общественность, и, что еще важнее, наиболее легковверных и ищущих сенсации пропагандистов прессы и телевидения. Тот факт, что в настоящее время нет научного объяснения для некоторых необычных явлений, описанных в литературе по таким

* The Use of Injected and Sublingual Urine in the Treatment of Allergies, a Preliminary Report.

проблем
они мог
чить не
с тем чт
задачей
Пред
носятся
медици
1) п
наступа
лечения,
рином, а
2) ро
тяжелая
3) не
ниями, к
яснить с
лергии»
яснений.
Часто
в пищу
тельного
зрения д
тики ра
придерж
тельного
которое
тельным
самой д
питател
ких раз
этом мо
здоровь
Andersen
nal o
Armstrong
1971,
Baker R.
sclero
Barnetson
E in a
and E
Bates D
acids
Journ
Black A.
17, 716

проблемам, как пищевая аллергия, вовсе не исключает того, что они могут быть научно обоснованы. Однако необходимо ограничить некоторые непримлемые аспекты деятельности знахарей, с тем чтобы они не наносили вреда здоровью больных. Основной задачей этого раздела являлась именно такая цель.

Предостережения по поводу «псевдонаучных» организаций относятся главным образом к трем группам больных, где научная медицина оказалась несостоятельной:

1) пациенты с «безнадежными» заболеваниями, при которых наступает длительная нетрудоспособность, несмотря на попытки лечения, больные с рассеянным склерозом и ревматоидным артритом, а также при смертельных заболеваниях, таких как рак;

2) родители детей с мучительными заболеваниями, такими как тяжелая атопическая экзема;

3) невропаты и больные с другими психическими заболеваниями, которые склонны хвататься за соломинку в попытке объяснить свои недуги, и поэтому они обращаются к «пищевой аллергии» просто как к одному из самых последних доступных объяснений.

Часто больные получают рекомендации избегать применения в пищу определенных продуктов в течение неопределенно длительного времени, причем для этого нет оснований ни с точки зрения диагностированного у них заболевания, ни с позиции логики рационального мышления. Иногда больным дают советы придерживаться таких режимов питания, которые требуют тщательного наблюдения, и подвергают их длительному «лечению», которое продолжается месяцами или годами. Основными нежелательными результатами являются в таких случаях не последствия самой диеты (если она удовлетворяет потребности организма в питательных веществах), а последствия обманутых надежд, от таких разного рода фантастических способов лечения, которые при этом могут быть рекомендованы и предприняты не без вреда для здоровья больного.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Andersen A. F. R.* Ulcerative colitis—allergic phenomenon. — *American Journal of Digestive diseases*, 1942, 9, 91.
- Armstrong J.* The Water of Life. A Treatise on Urine Therapy (2nd edition), 1971, Health Science Press, Devon.
- Baker R. W. R., Thompson R. H. S., Zilkha K. J.* Serum fatty acids in multiple sclerosis.—*Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 1964, 27, 408.
- Barnetson R. St. C., Merrett T. G., Ferguson A.* Studies on hypoinmunoglobulin E in atopic diseases with particular reference to food allergens. — *Clinical and Experimental Immunology*, 1981, 46, 54.
- Bates D., Fawcett P. R. W., Shaw D. A., Weightman D.* Polyunsaturated fatty acids in treatment of acute remitting multiple sclerosis. — *British Medical Journal*, 1978, 4, 1390.
- Black A. P.* A new diagnostic method in allergic disease. — *Pediatrics*, 1956, 17, 716.

- Braathen A. P., Baklien K., Horig T., Fausa O., Brandtzaeg P. Immunological, histological and electron-microscopical investigations of the gut in atopic dermatitis. — *Acta Dermatovenereologica*, 1980, 92, 78.
- Breneman J. C., Hurst A., Heiner D., Leney F. L., Morris D., Josephson B. M. Final report of the Food Allergy Committee of the American College of Allergists on the clinical evaluation of sublingual provocative testing method for diagnosis of food allergy. — *Annals of Allergy*, 1974, 33, 164.
- Brown M., Gibney M., Husband P. R., Radcliffe M. Food allergy in polysymptomatic patients. — *Practitioner*, 1981, 225, 1651.
- Cam C., Nigogosyen G. Acquired toxic porphyria cutanea tarda due to hexachlorobenzene. — *Journal of the American Medical Association*, 1963, 183, 88.
- Coca A. F. Familial non-reaginic food allergy, Charles C. Thomas, Springfield, Illinois and Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1942.
- Committee on Provocative Food Testing. — *Annals of Allergy*, 1973, 31, 375.
- Cooke R. A., Barnard J. H., Hebard S., Stull A. Serological evidence of immunity with coexisting sensitisation in type of human allergy (hay fever). — *Journal of Experimental Medicine*, 1935, 62, 733.
- Coombs R. R. A., Gell P. G. H. In: *Clinical Aspects of Immunology* (eds P. G. H. Gell, R. R. A. Coombs), Blackwell, Oxford, 1963.
- Dickey L. D. *Clinical Ecology*, Charles C. Thomas, Springfield, Illinois, 1976.
- Doherty M., Barry R. E. Gluten-induced mucosal changes in subjects without overt small bowel disease. — *Lancet*, 1981, 1, 517.
- Dong C. H., Banks J. *New Hope for the Arthritic*, Hart-Davis MacGibbon, London, 1976.
- Frankland A. W. Allergy: immunity gone wrong. — *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, 1973, 66, 365.
- Freeman J. Further observations on the treatment of hay fever by hypodermic inoculation of pollen vaccine. — *Lancet*, 1911, 2, 814.
- Harrington J. M., Waldron R. A. The effects of work exposures on organ systems. I — Liver, kidney and bladder. — In: *Occupational Health Practice* (ed. R. J. F. Schilling), 2nd edition, 1981, Butterworths, London, 1981, 89—114.
- Hench P. S., Rosenberg E. F. Palindromic rheumatism. A new of trecurring disease of joints apparently producing no articular residues: report of 34 cases. — *Proceedings of the Staff Meetings of the Mayo Clinic*, 1941, 16, 808.
- Hirsch S. R., Kalbfleisch J. H., Gilbert T. M., Josephson B. M., McConnel L. H., Scanlon R., Kniker W. T., Fink J. N., Murphrec J. J., Cohen S. H. Rinkel injection therapy: a multicentre controlled study. — *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 1981, 68, 133.
- Hunter D. *The Diseases of Occupation*, 6th edition. Hodder and Stoughton, London, 1978.
- Jewell D. P., Truelover S. C. Circulating antibodies to cow's milk protein in ulcerative colitis. — *Gut*, 1972, 13, 796.
- King D. S. Can allergic exposure provoke psychological symptoms? A double-blind test. — *Biological Psychiatry*, 1981, 16, 3.
- Kuitinen P., Visakorpi J. K., Savilahti E., Pelkoven P. Malabsorption syndrome with cow's milk intolerance. Clinical findings and course in 54 cases. — *Archives of Diseases of Children*, 1975, 50, 351.
- Lancet*. Editorial. Food additives and hyperactivity. — *Lancet*, 1982, 1, 662.
- Lehman C. W. A double-blind study of sublingual provocative food testing: a study of its efficacy. — *Annals of Allergy*, 1980a, 45, 144.
- Lehman C. W. The leukocytic food allergy tests: a study of its reliability and reproducibility. Effect of diet and sublingual food drops on this test. — *Annals of Allergy*, 1980b, 45, 150.
- Lessof M. H., Wraith D. G., Merret T. G., Merret J., Buisseret P. D. Food allergy and intolerance in 100 patients. — local and systemic effects. — *Quarterly Journal of Medicine*, 1980, 195, 259.
- Lichenstein L. M., Norman P. S., Winkenwerder W. L. Clinical and in vitro studies on the role of immunotherapy in rahweed hay fever. — *American Journal of Medicine*, 1968, 44, 514.

- Mackarness R.* Not All in the Mind. Pan Books, London, 1976.
- Mackarness R.* Chemical Victims. Pan Books, London, 1980.
- Millar J. H. D., Zilkha K. L., Langman M. J. S., Payling Wright H., Smith A. D., Belin J., Thompson R. H. S.* Double-blind trial of linoleate supplementation of the diet in multiple sclerosis. — *British Medical Journal*, 1973, 1, 765.
- Miller J. B.* A double-blind study of food extract injection therapy: a preliminary report. — *Annals of Allergy*, 1977, 38, 185.
- Nixon P. G. F.* Total allergy syndrome' or fluctuating hypocarbia? — *Lancet*, 1982, 1, 516.
- Noon L.* Prophylactic inoculation against hay fever. — *Lancet*, 1911, 1, 1572.
- O'Morain O., Segal A. W., Levi A. J.* Elemental diets in treatment of acute Crohn's disease. — *British Medical Journal*, 1980, 4, 1173.
- O'Shea J. A., Porter S. F.* Double-blind study of children with hyperkinetic syndrome treated with multi-allergen extract sublingually.—*J. Learning Disabilities*, 1981, 14, 189—191.
- Paganelli R., Levinsky R. J., Brostoff J., Wraith D. G.* Immune complexes containing food proteins in normal and atopic subjects after oral challenge and effect of sodium cromoglycate on antigen absorption. — *Lancet*, 1979, 1, 1270—1272.
- Parke A., Hughes G. R. V.* Rheumatoid arthritis and food: a case study. — *British Medical Journal*, 1981, 2, 2027.
- Pirquet C. von.* Allergie. — *Münchener Medizinische Wochenschrift*, 1906, 53, 1457.
- Rapp D. R.* Does diet affect hyperactivity?—*Journal of Learning Disabilities*, 1978, 11, 56.
- Rapp D. R.* Food allergy treatment for hyperkinesis. — *Journal of Learning Disabilities*, 1979, 12, 42.
- Rinkel H. J.* The role of food allergy in internal medicine. *Annals of Allergy*, 1944, 2, 115.
- Rinkel H. J., Randolph T. G. Y., Zeller M.* Food Allergy. Charles C. Thomas, Springfield, Illinois, 1951.
- Rinkel H. J.* Inhalant allergy. I. The whealing response of the skin to serial dilution testing. — *Annals of Allergy*, 1949a, 7, 623.
- Rinkel H. J.* Inhalant allergy. II. Factors modifying the whealing response of the skin. — *Annals of Allergy*, 1949b, 7, 631.
- Rinkel H. J.* Inhalant allergy. III. The co-seasonal application of serial dilution testing (titration). — *Annals of Allergy*, 1949c, 7, 639.
- Rowe A. H.* Food Allergy: its manifestations and diagnosis and treatment, with a general discussion of bronchial asthma. Lee and Febiger, Philadelphia, 1931.
- Russell E.* Report on Radionics. Neville Spearman, Sudbury, 1973.
- Shatin R.* Multiple sclerosis and geography. New interpretation of epidemiological observations. — *Neurology (Minneapolis)*, 1964, 13, 338.
- Sköldstam L., Larsson L., Lindström F. D.* Effects of fasting and lactovegetarian diet on rheumatoid arthritis. — *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 1979, 8, 249.
- Solis-Cohen S.* On some angioneural arthroses (periarthrosen, pararthroses) commonly mistaken for gout or rheumatism. — *American Journal of Medical Sciences*, 1914, 147, 228.
- Swank R. L.* Multiple sclerosis; correlation of its incidence with dietary fat.—*American Journal of Medical Sciences*, 1950, 220, 421.
- Tabuenca J. M.* Toxic-allergic syndrome caused by ingestion of rapeseed oil denatured with aniline. — *Lancet*, 1981, 2, 567.
- Tichy J., Vymagal J., Michalec C.* Serum lipoproteins, cholesterol esters and phospholipids in multiple sclerosis. — *Acta Neurologica Scandinavica*, 1969, 45, 32.
- Truelove S. C.* Ulcerative colitis provoked by milk. — *British Medical Journal*, 1961, 1, 154.
- Vaughan W. T.* Palindromic rheumatism among allergic persons. — *Journal of Allergy*, 1943, 14, 256.

ОТНОШЕНИЕ БОЛЬНОГО К ПИЩЕ

Дж. Губерт Лейсей (J. Hubert Lacey *)

Само собой разумеется, что пища необходима для жизнедеятельности любого организма. Однако в процессе социального и эмоционального развития у человека вырабатывается сложное и чрезвычайно варьирующее отношение как к продуктам питания, так и к самому процессу принятия пищи. Некоторые формы отношения строятся на основании роли пищи как фактора питания. Так, приготовление продуктов питания, ритуалы приема пищи занимают центральное место в любом обществе, даже когда жизни человека не угрожает ни голод, ни нищета. Другие формы отношения обусловлены не столь непосредственной связью. Так, например, у женщин взаимосвязь между пищей, формой тела и его массой может приобретать эмоциональную окраску стыдливости и ущербности, частично вследствие ассоциативных связей с сексуальной сферой. Пища является жизненно важным фактором во взаимосвязи матери и грудного ребенка и является основой эмоциональных взаимоотношений. Механизм этой взаимосвязи может быть еще более общим и эмоции, которые кажутся не относящимися к питанию, тем не менее исходят из ассоциаций, связанных с пищей. Подобные эмоции и механизмы их развития в норме и при патологии являются предметом обсуждения в данном разделе.

НОРМАЛЬНОЕ ОТНОШЕНИЕ К ПИЩЕ

Поскольку питание является общим источником, обеспечивающим физиологическую гармонию эмоциональной сферы и биологических систем организма, то не удивительно, что существует чрезвычайно вариабельность в потреблении как энергии, так и пищи среди отдельных лиц и у одного и того же индивидуума в различные периоды времени. Данные по этой проблеме, относящиеся к детскому возрасту, приведены в издании [DHSS, 1975], а у Widdowson, McCance (1936) и Thomson (1958) приведены сведения, касающиеся взрослых. Наиболее выражена вариабельность в группе подростков [Huenemann, Turner, 1942; Yudkin, 1951], предполагается, что она связана с быстрым ростом и неустойчивостью эмоциональной сферы.

* Academic Department of Psychiatry, St George's Hospital Medical School, London.

Последние исследования характера питания 16—17-летних школьников, проведенные Lasey и соавт. (1978), выявили существенные колебания в потреблении калорий и углеводов. Исследование показало, что широко распространены формы питания, которые ранее считались необычными и неправильными. У девочек были установлены два варианта потребления энергии питания, каждый из которых имел свою периодичность. Первый имел короткий цикл и значительные колебания происходили день за днем с тенденцией употреблять больше пищи в выходные дни. Средние показатели суточного потребления калорий среди девочек отличались в четыре раза. Эти ежедневные колебания накладывались на другой вариант периодичности с цикличностью около месяца, когда потребление энергии питания имело склонность к повышению в предменструальный период и немедленно понижалось в постменструальный период. Колебания в потреблении энергии с пищей главным образом происходили за счет потребления углеводов. Потребление белков и жиров оставалось более стабильным.

Исследования показали, что периоды сниженного потребления углеводов следовали непосредственно за периодом, когда в пищу употреблялись главным образом углеводсодержащие продукты. Такой характер питания был обнаружен у большинства девочек, но у некоторых из них были явные отклонения, и потребление пищи у них носило характер булимии в связи с повышенным аппетитом. О причинах булимии можно спорить, но в начальный период всасывания углеводов происходит постоянное выделение инсулина и можно предположить, что таким образом стимулируется продолжение употребления углеводов вследствие повышенной утилизации их в организме и этот период характеризуется «волчьим» аппетитом [Crisp, 1981].

Фаддизм, умеренная булимия и «соблюдение диеты» обычно встречаются неотделимо друг от друга и в умеренной степени характерны для большинства молодых женщин.

Обследование подростков небольшого города в Швеции [Nylander, 1971] показало, что многие девушки считали себя толстыми и по мере их возраста частота критического отношения к своей полноте повышалась. Так у 14-летних подростков к группе полных себя относили 26%, а к 18 годам — более половины обследованных. Среди юношей восемнадцати лет только 7% считали себя полными. В системе Американской ассоциации высшей школы также было проведено обследование более чем 1000 подростков [Huenemann et al., 1966]. Результаты свидетельствовали о том, что подростки проявляли повышенный интерес к фигуре. Девушки особенно были акцентированы на своем весе и форме тела: около 50% девушек относили себя к ожиревшим, в то время как объективно лишь 25% из них по антропометрическим критериям имели избыточный вес.

Исследование, проведенное в Швеции, свидетельствовало о том, что почти третья часть девушек относилась серьезно к своему рациону питания. И этот фактор тоже имел взаимосвязь с

возрастом и наблюдался чаще в старшей группе подростков (76% среди 17-летних девушек) и, разумеется, преимущественно среди тех, которые имели вес выше средних показателей для этой группы. В большинстве случаев диета не давала эффекта и было отмечено лишь незначительное снижение веса. Однако у большинства девушек, регулировавших питание, были отмечены симптомы, обусловленные диетой. Так, у 10% из этой группы выявлена аменорея и повышенный интерес к пище и, в частности, к приготовлению пищи в связи с «диетой», фаддизм или неуправляемое переедание. С возрастом количество девушек, у которых происходили значительные потери в весе, увеличивалось.

В более позднем сообщении Crisp (1981) отмечено, что большинство девочек-школьниц занято проблемой их веса и делают попытки к его снижению. Внимание к весу возрастало по мере приближения начала менструаций (27% среди девочек в доменструальном возрасте и 48% среди менструирующих девочек). Crisp сообщил также о том, что в 3,2% среди обследованного им контингента наблюдалась рвота, которую провоцировали в связи с тем, что девушка считала себя слишком полной. Имеются сообщения из Канады о том, что среди населения средней социальной группы 5% женщин периодически провоцируют у себя рвоту с целью избавиться от лишнего веса [Cleghorn, Brown, 1964].

Соблюдение диеты все больше находит распространение среди молодых женщин. Такое отношение к питанию обусловлено их представлением о их фигуре и зависит от тех социальных и культурных факторов, под влиянием которых они находятся. Со времен второй мировой войны представление об оптимальном варианте женской фигуры претерпело изменения, более совершенной становится женщина более угловатая и худощавая. Orbach (1978) считает, что это следствие ориентации общества на запросы мужчин. Однако слишком мало оснований имеется, чтобы полагать, что мужчины предпочитают какой-то определенный вариант фигуры женщин, и уже определенно излишнее исхудание нельзя расценивать как желаемый вариант. Более того, общество в целом, по-видимому, имеет представление об «идеале», который варьирует с возрастом. Фигура и вес балерин являет собой пример для анализа, как варьирует представление об идеале женской красоты в соответствии с эстетическими стандартами каждой эпохи: у Дега балерины очень отличаются от танцовщиц из современных трупп. Аналогично актрисы Голливуда 1930-х годов очень отличаются от знаменитой современной актрисы Твигги. Интересно, что такая же тенденция отражена и в интерьере: современное угловатое метро очень отличается от изогнутых округлых форм построек прошлых лет. В заключение надо добавить, что женщина в нашем обществе больше подвержена воздействию моды, чем мужчина. Нам известно, что в тех сферах, где требования к изяществу особенно высоки (манекенщицы, балерины), чаще встречаются нарушения питания, а следовательно, под воздействием социальной среды женщины в целом становятся

более подвержены склонности к соблюдению диет, фаддизму и булимии.

В целом среди населения индивидуумы с повышенным вниманием к своей фигуре раньше расценивались как имеющие отличительный симптом нервной анорексии, а теперь это явление, часто наблюдаемое в позднем подростковом возрасте среди девочек. Степень повышенного внимания менее выражена, чем при анорексии, но она существенна. Бедра являются объектом особого внимания и неправильность форм тела в целом сводится к напompанию о подчеркнуто выраженных формах женской фигуры, богини плодородия, это восприятие возникает бессознательно и действительно отражает общее мнение! В отличие от юношей, которые воспринимают свою фигуру в целом [Crisp, Kalucy, 1974] и занимаются физкультурой, чтобы «быть в форме», девушки склонны оценивать отдельные части своей фигуры и пытаются скорректировать с помощью диеты ту или иную часть, которая вызывает неудовлетворение. Такая тенденция у девочек позднего подросткового возраста болезненно реагировать на недостатки фигуры отражается и на их отношении к питанию и может доходить до «соблюдения диеты».

Таким образом, ограничения питания, умеренная булимия, повышенное внимание к коррекции фигуры и необычная озабоченность массой тела очень широко распространены среди молодых женщин и встречаются нередко среди населения в целом.

ФАДДИЗМ

Избирательное отношение к пищевым продуктам — явление обычное. За исключением случаев с выраженными изменениями поведения, рекомендации врача по вопросам питания при этом, как правило, не требуются. Отклонения в питании особенно часто встречаются у детей раннего возраста, подростков и при состояниях напряжения.

Отказ от пищи у маленьких детей обычно проявляется как часть более общего негативизма. Ребенок может отказываться от определенного вида продуктов или от комковатой пищи либо требовать продукты, употреблявшиеся в младенческом возрасте, из бутылочки, либо настаивать на том, чтобы кормление проводилось матерью. Позднее проблемы питания могут возникать в то время, когда родители, настаивая или обманывая ребенка, пытаются его накормить: это выражение конфликта между желанием родителей быть уверенными в правильном питании ребенка и тяготением ребенка к все нарастающей самостоятельности [Berg и Brazelton, 1976]. Конфликт имеет склонность к усилению, так как пища является выражением любви матери к ребенку, а отказ от пищи как для ребенка, так и для матери означает отказ от любви.

По мере того как младенец растет определенная пища может ассоциироваться с эмоциями и она употребляется с одобрения матери, чтобы получить удовлетворение. Фаддизм приобретает более патологические формы, когда любовь матери выражается не столько в неосязаемой форме, сколько в форме продуктов питания. «Прихоть» специфична не только для ребенка, но и для его матери и символизирует собой патологический способ взаимосвязи между ними. Когда фаддизм достигает такой степени, то он приобретает тенденцию к генерализации, распространяясь на целый ряд продуктов, обычно появляется склонность в отношении сладкого либо продуктов, содержащих крахмал. Изменения в эмоциональном состоянии ребенка приводят к тому, что он получает желаемый продукт. У ребенка отсутствуют обычные изменения, сопутствующие эмоциональной реакции: печаль или реакция на дискомфорт, он только пассивно отказывается от еды. Не удивительно, что в результате у ребенка появляется ожирение, которое в некоторых семьях расценивается как хороший уход за ребенком или как признак здоровья. Таким образом — фигура ребенка — это отражение возбудимости его матери, неуверенности или невротической предрасположенности. В конечном результате у ребенка не формируется четкой дифференцировки, основанной на таких взаимосвязанных стимулах, как голод и насыщение, с одной стороны, и развития его самостоятельности, с другой, вследствие слабости опыта, усиливающего эти представления [Kalusy, 1976].

Подростковый период является временем, когда закладываются черты личности, которые формируются в характер взрослого человека. Это период исследований и поисков и было бы глупо отрицать, что предпочтение той или иной пищи является частью нормального процесса познания. Однако такое естественное поведение может стать отправной точкой для возникновения невроза. Страх приближающейся независимости от родителей либо гнев и обида вследствие зависимости от них, особенно усиливающиеся сексуальной неуверенностью, могут выявить привычки детского периода (хотя в позднем подростковом и юношеском возрасте роль эмоционального напряжения личности менее существенна и более важными становятся взаимоотношения между отдельными лицами).

Невротический фаддизм является изменчивой прихотью, которая варьирует по своему характеру от каприза до причудливой мании. Он имеет тенденцию вращаться вокруг активного поиска определенных углеводсодержащих продуктов. Пища избирается поверхностно вследствие ее доступности, сладкого вкуса или чувства наполнения, которое оно обеспечивает. Более глубоко и обычно неосознанно «выбор» отражает сходство с определенной пищей, знакомой с детства. Кроме того, можно предположить, что тенденция фиксировать выбор на углеводсодержащей пище может быть обусловлена ее важностью в поддержании запасов жира в организме, отложение которого имело значение на опреде-

ленных этапах эволюции в качестве источника энергии на будущее.

Странности в питании могут развиваться как вследствие реально существующей так и воображаемой аллергии. Желаемый продукт или избегаемый больным может быть или единственным, или целой группой пищевых продуктов, которые биологически не являются даже единым типом пищевых продуктов. Автору пришлось наблюдать, как под влиянием родительской невротической настроенности и при «усердии» врачей такой фаддизм может так расширяться, что развивается «тотальный» или почти тотальный «аллергический синдром». Эта патология не была объектом физиологического изучения, но случаи, с которыми приходилось встречаться автору, клинически представляли собой вторичную первичную анорексию абстинентного типа. От больных с истинной анорексией таких больных отличает, во-первых, отсутствие боязни нормального веса (см. дальше) — больной желает восстановления нормального веса, и у него отсутствует то эмоциональное смятение, которое типично для первичной анорексии. Во-вторых, как правило, в семейном анамнезе присутствуют пищевая аллергия или бронхиальная астма, которые создают в семье настороженность по отношению к пище, которая объясняется физиологическими особенностями организма больного, а поэтому «опасностью» для него пищевого продукта. Кроме того, родители, будучи разумными, все-таки отличаются необычной доверчивостью, и к периоду раннего подросткового возраста их озабоченность в связи с проблемами питания достигает максимума. Сами же больные производят впечатление «пассивной пешки в руках родителей».

ПАТОЛОГИЧЕСКОЕ ОТНОШЕНИЕ К ПИЩЕ

Четкого разграничения между нормальным отношением к пище и патологическим не существует. Так, например, степень переедания, которая необходима для того, чтобы вызвать страдание, очень варьирует и скорее зависит от индивидуальных особенностей пациента, чем от количества потребляемой пищи. Как и при любом другом варианте отклонений в поведении, при неврастении тяжесть симптомов при нарушениях питания может быть выражена в оценках по определенной шкале. Шкала индивидуальна для каждого больного, поскольку каждый из нас является продуктом собственной генетической конституции и окружающей нас обстановки. Поэтому оценки варьируют при их регистрации по реакции на раздражитель, особенно если раздражитель обусловлен взаимоотношениями между отдельными лицами. Основными симптомами, характеризующими изменение психической деятельности, могут быть существенные колебания веса, булимия или психогенная рвота, они становятся актом выражения эмоций пациента и приводят к формированию нарушений питания. Такие

симптомы могут также сопровождать любые расстройства психического или невротического характера и в этом случае они хотя и существенно нарушают состояние, но не являются главными клиническими проявлениями патологии. Эта проблема будет обсуждаться далее под заглавием: «Питание и другие состояния эмоциональной сферы».

Нарушения процесса питания, как правило, делят на три группы: выраженное ожирение, булимический синдром и нервная анорексия. Однако было бы ошибочным воображать, что диагноз может быть поставлен на основании регистрации массы тела больного в момент обследования: например, диагноз нервной анорексии следует обосновывать на анализе психологии больного (временами масса тела при анорексии — в частности при анорексии с булимией — может быть близкой к нормальному). Аналогичным образом при выраженном ожирении всемерные усилия могут привести к потере большого количества жировых запасов, но психопатология при этом остается. И как и было сказано ранее, вновь было бы ошибочным отрицать тесную связь этих трех состояний. Так, булимический синдром скорее всего следует считать одной из подгрупп ожирения, так как выраженное ожирение предупреждается лишь за счет рвоты, при которой удаляется избыток принятой пищи. Кроме того, при анорексии после периода интенсивного восстановления питания в условиях стационара может развиваться постанорексический синдром, который внешне очень напоминает булимический синдром (хотя, разумеется, типичные для нервной анорексии психопатологические проявления остаются).

Наиболее важным аспектом в проблеме нарушения питания является то, что эта патология возникает в подавляющем большинстве случаев у женщин. Для того чтобы понять основы нарушений питания, следует сконцентрировать внимание на этом факте и попытаться объяснить его. Именно этот факт свидетельствует о том, что существуют глубокие различия в отношении к процессу питания у лиц различного пола, на основании чего можно предположить, что патология тесным образом связана с половыми особенностями. Это не означает, что она обусловлена половой дисфункцией (и поэтому зависит от половой активности), а скорее свидетельствует о зависимости от тех различий, которые характерны для мужчин и женщин, как с точки зрения их биологии, так и в социальном аспекте.

Внешне взрослых мужчину и женщину отличают размер и форма тела, причем различия формы создаются главным образом за счет жировой ткани. В организме женщины жировой ткани больше, чем у мужчин, так, у здоровой женщины ее в два раза больше по сравнению с мужчиной, а у мужчин в полтора раза больше мышечная масса и скелетная масса тела [Brock, 1981].

Взаимосвязь между количеством жира в организме и половыми особенностями конституции женщины подчеркивается теми особыми периодами жизни, когда происходит отложение жира,

а также локализацией зон отложения жира и их функциональной ролью.

Первое быстрое повышение отложения жира происходит в пубертатном периоде. Затем отложение жира происходит в период беременности, а иногда и в период менопаузы, т. е. на тех этапах, которые обусловлены гормональным фоном. У половозрелой девушки первые сексуальные эмоции сопровождаются и подчеркиваются существенными изменениями ее фигуры и веса и наступлением периода менструаций. Эти изменения служат сигналом для нее самой, ее семьи и ее сверстников о том, что она физиологически и психологически готова для выполнения репродуктивной функции. Они привлекают внимание к изменению ее взаимоотношений как в семье, так и вне семьи и свидетельствуют о потребности в новых взаимоотношениях в обществе, что придает ей неуверенность.

Коренные изменения формы тела женщины являются следствием увеличения количества подкожного жира с параллельным концентрированием жировой ткани в определенных местах, особенно в области бедер, груди и ягодиц. Жировые отложения в области ягодиц в период наступления половозрелости еще более подчеркиваются вследствие увеличения тазовых костей и поперечного диаметра таза. Отложения жира по указанному типу формируют фигуру женщины, отличную от фигуры мужчин, и таким образом развивается вторичный половой признак.

Тот факт, что женщины имеют жировых отложений больше, чем мужчины, порождает вопрос: почему? Любой ответ опять и опять вызывает вопросы. В организме жир используется главным образом в качестве депо, содержащего источник энергии. Возможно ли, что такие отложения жировой ткани у женщины с эволюционной позиции можно расценивать как резерв энергии для обеспечения беременности и лактации, когда поступление пищевых продуктов непостоянно? Эта точка зрения находит подтверждение в том, что количество жировой ткани и масса тела, по-видимому, служат пусковыми механизмами для процесса полового созревания как такового.

Таким образом, были установлены два пусковых механизма, по которым можно проследить роль фактора массы тела. Лютеинизирующий гормон (ЛГ) и фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), оказывается, не реагируют на свои рилизинг-факторы при весе ниже 43 кг. Многочисленные наблюдения при работе с нервной анорексией и ее восстановлением в больничных условиях дают основания предполагать, что средний вес в 43 кг является необходимым пусковым фактором для активации половых гормонов и связанной с ними феминизации и психологической половой настроенности [Palmer et al., 1975].

Несколько более высокая масса тела считается пусковым фактором для начала менструаций, хотя этот вопрос вызывает больше сомнений. При обследовании большого контингента девочек подросткового возраста R. Frisch обнаружила, что менструация

начинается при среднем весе около 48 кг и когда по крайней мере 17% веса тела составляет жировая ткань [Frisch, McArthur, 1974]. Эти два механизма, по-видимому, и определяют завершение гормонального формирования, которое и превращает девочку в женщину. Масса тела и жировой ткани являются движущими силами таких биологических и физиологических изменений. Приняв во внимание сказанное, возможно, не будет казаться столь удивительным, что в период постоянной перестройки, происходящей в пубертатном возрасте, среди девочек-подростков широко распространены и изменение отношения к питанию, и булимия, потому что, осознанно или неосознанно, но они чувствуют связь между их весом и их новым состоянием.

НАРУШЕНИЯ ПРОЦЕССА ПИТАНИЯ

Будут рассмотрены три основные формы нарушения.

НЕРВНАЯ АНОРЕКСИЯ

Нервная анорексия является патологией, при которой наблюдаются наиболее серьезные нарушения в отношении к пище. У больных с анорексией нет серьезных изменений аппетита и пища не является главным фактором фиксирования их внимания. Скорее патология концентрируется вокруг массы тела больного. Вначале она представлена как негативная реакция на ожирение и желание избежать его. Позже появляется страх набрать или даже приблизиться к их «нормальной» массе тела, причем они избегают этого еще более старательно. Большинство клиницистов согласно с Thoma (1967), который говорит: «наиболее ярким симптомом анорексии является физически предопределенный отказ от пищи», а основой психологических нарушений является страх нормальной массы тела подросткового периода, что и служит основанием для диагноза [Crisp, 1967].

Russell (1970) описывает это состояние как «болезненный страх стать толстым» и использует такой признак в качестве одного из трех специфических критериев при постановке диагноза. Другими диагностическими признаками являются:

1) патологическая установка, заключающаяся в старании избежать пищи, от которой «жиреют», либо провоцирование рвоты, или использование слабительных, либо усиленные физические нагрузки, которые в комбинации, или каждый способ в отдельности, ведут к выраженной потере веса;

2) эндокринные нарушения, которые могут проявляться в виде аменореи у женщин или потери либидо у мужчин.

Ранее предположения Russell строились на том, что первичными являются эндокринные нарушения, но в настоящее время большинство клиницистов убеждены, что патология концентриру-

ется вокруг измененной установки по отношению к собственной массе тела и либо сопровождается дополнительными психосоциальными факторами [Crisp, 1977], либо формируется без них [Bruch, 1965]. Некоторые клиницисты считают, что диагноз анорексии можно поставить при наличии нескольких из нижеперечисленных признаков [Dally, 1969; Feighner et al., 1972]:

- 1) развитие заболевания до 25-летнего возраста;
- 2) анорексия сопровождается потерей массы тела минимум на 25% от исходной массы тела больного;
- 3) измененное отношение к питанию, пищевым продуктам или массе тела, которое сильнее голода, предостережений и угроз;
- 4) отсутствие других заболеваний, которые могли бы быть причиной анорексии и потери массы тела;
- 5) наличие по крайней мере двух из следующих патофизиологических изменений:
 - а) аменорея,
 - б) пушок,
 - в) брадикардия,
 - г) периодически повышенная активность,
 - д) булимия,
 - е) рвота.

Хотя патология может клинически не проявляться до позднего подросткового возраста или до двадцати лет, но основы патологии закладываются в раннем подростковом периоде. Изменения пубертатного периода у девушек сопровождаются изменениями фигуры, главным образом за счет отложения жировой ткани, что привлекает внимание мужчин и, что самое главное, связано в ее собственном представлении с ее сексуальностью и импульсивностью.

Пациентка, в будущем потенциально склонная к анорексии, в преморбидном периоде имеет склонность к избыточной массе тела и поэтому раньше своих сверстниц достигает той массы, которая является пусковым механизмом в пубертатном процессе, как это было описано ранее. Изменения, обусловленные подростковым периодом, наступают раньше, чем у школьных подруг, а поэтому она не находит обычного взаимопонимания, поскольку подруги остаются в препубертатном периоде. Если, кроме того, неуверенность подростка и трудности, связанные с возмужанием, не находят поддержки дома, девочка чувствует себя очень одинокой. Окруженная мифами о диетах в школе и излишним вниманием к фигуре и весу дома, девочка с умеренно избыточным весом, будущая пациентка с анорексией, начинает строго придерживаться диеты (рис. 1). В скором времени ее вес падает ниже 43 кг, т. е. той границы, при которой она становится сексуально спокойнее и наступает подсознательное облегчение. Разумеется, вскоре она осознает, что «перестаралась», и старается несколько набрать вес. Однако вес ее при каждой такой попытке поднимается выше 43 кг, возбуждаются сексуальные эмоции, а с ними все ее страхи и неуверенность. Таким образом возникает

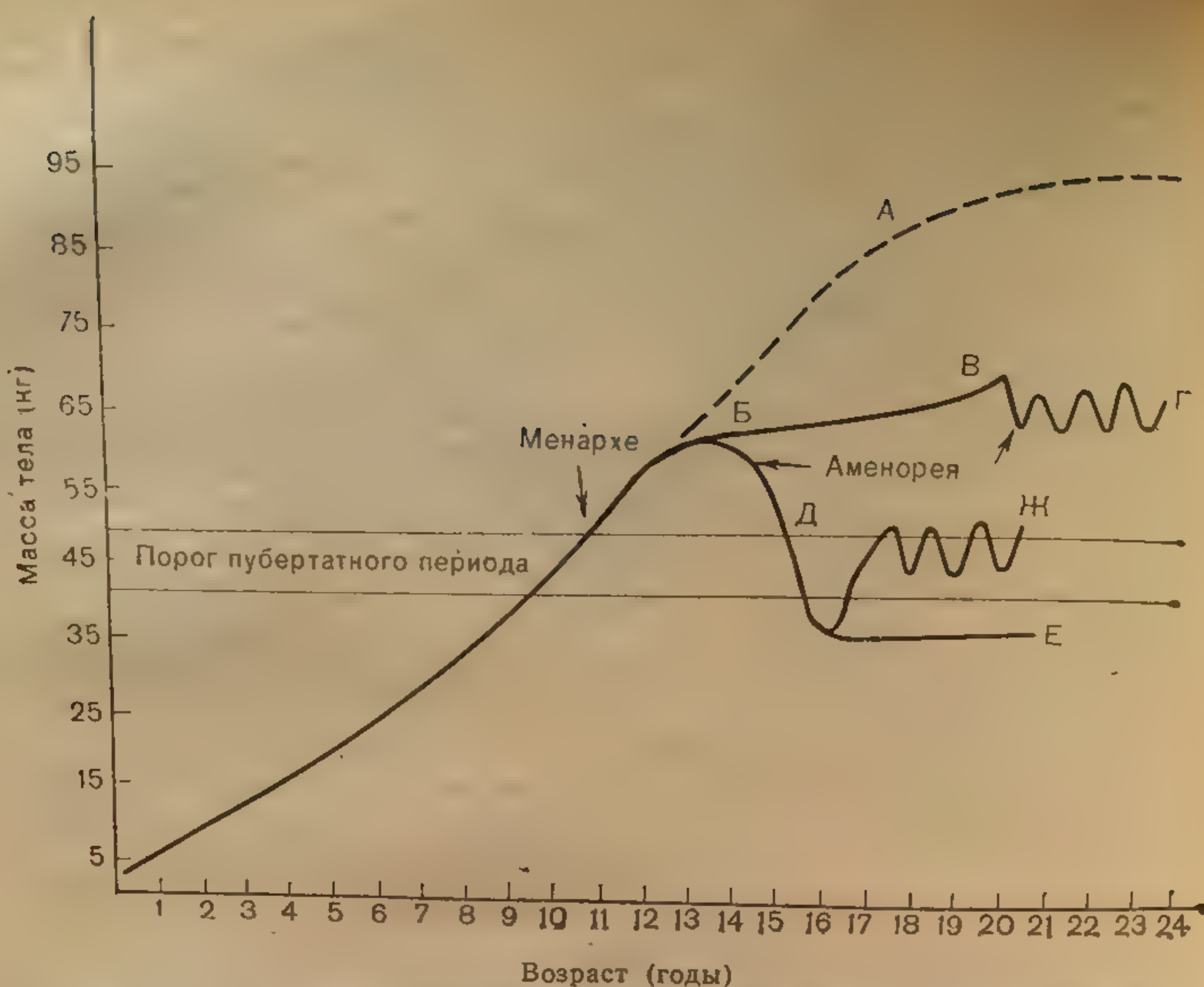


Рис. 1. Динамика изменений состояния больного с булимией.

Естественное развитие (А) состояния больного с булимией нарушается под влиянием социальных и сексуальных тревог, которые ведут к ограничениям в питании (Б). Эмоциональный кризис с развитием колеблющейся неадекватной самооценки ведет к временному увеличению массы тела (В) и при «нормальной» массе появляется булимия и психогенная рвота — развивается булимический синдром (Г). Усиленное ограничение питания (Д) ведет к потере массы тела до величины, которая ниже пубертатного порога (см. текст). Больные с анорексией, избегающие употребления углеводов (Е), остаются сексуально инертными, пока не наступает булимическая фаза нервной анорексии, которая представляет собой попытку «разрешить» анорексию, при этом частично восстанавливается сексуальность (Ж).

физиологическая и биологическая установка на вес ниже 43 кг: фобия нормального веса тела.

Наиболее характерным отклонением семьи больного с анорексией является чувство вины родителей, которую они открыто выражают; проявления психопатологии тем не менее наблюдаются редко. Часто в семье имеется лицо, излишне истощенное или с ожирением, и значение его для больного с анорексией часто следует принимать во внимание. Соблюдение диет и концентрация внимания на проблемах массы тела встречаются в семьях часто, хотя не обязательно они связаны с преследованием только косметических целей. Наличие в семье больных диабетом или сердечно-сосудистыми заболеваниями также может вести к изменению обычного стиля жизни. Такие изменения особенно оказывают воздействие, если возникают в период появления первой менструации у пациентки. Часто семьи больных так или иначе имеют отношение к пищевым продуктам (фермеры, работники системы питания и т. д.); либо это семьи работников искусства

или художников (балета, дизайнеров), либо семьи медицинских работников.

Клинически первая анорексия может быть разделена на две группы. Чаще встречаются больные с анорексией, которые поддерживают низкую массу тела за счет исключения из пищи углеводов, но около 30% больных, поступающих в больницы [Nemiah, 1958], регулируют свою массу с использованием слабительных средств и психогенной рвотой.

Больные, исключая углеводы, моложе по возрасту и имеют меньшую массу тела, чем пациенты с булимией (см. рис. 1). Внешне они выглядят истощенными, вес их обычно ниже 43 кг и у них наблюдается аменорея. На поверхности тела — пушок, который развивается, по-видимому, как средство для сохранения тепла, так как количество подкожной жировой ткани снижено. У таких пациентов повышена активность и иногда наступает состояние возбуждения. При весе ниже 43 кг у них изменен ритм колебаний температуры в связи с его коррекцией на сохранение массы тела. Они считают себя не подверженными ни холоду, ни вирусным инфекциям, что может быть обусловлено как изменением их иммунологического статуса [Armstrong-Esther et al., 1978], так и их социальной изоляцией. При низкой массе тела у них могут быть нарушения сна, выражающиеся в раннем пробуждении по утрам, хотя в отличие от больных с депрессией они редко жалуются на плохой сон в течение ночи. В наблюдениях, проводившихся в стационаре в период восстановления больных с анорексией, было отмечено, что в начальный период нарастания массы на электроэнцефалограмме увеличиваются волны медленного сна (ВМС), которые имеют тенденцию к снижению по мере полного восстановления веса до уровня среднего показателя для данной группы населения [Lacey et al., 1975]. Было внесено предположение, что ВМС связаны с процессами биосинтеза в организме в целом, и на этой стадии лечения именно такие процессы характерны для состояния больного. Как только достигается критический уровень при нарастании массы тела, резко возрастают показатели быстрого сна (сновидения) до уровня нормы. Эта стадия сна, возможно, обусловлена повышением процессов биосинтеза в мозгу, наблюдается в период психотерапии и восстановления репродуктивной физиологии и вследствие этого, по-видимому, и повышается активность центральной нервной системы.

В период воздержания у больных с анорексией имеется гормональный фон препубертатного периода [Russell, Beardwood, 1968] и сексуальная инертность. У девочки очень высокие этнические представления и она обеспокоена тем, что под воздействием ее фобии она вынуждена лгать родителям и преподавателям от носительно характера ее питания. Типичный для больных эмоциональный инфантилизм отражается и в «незрелости» лучезапястного сустава при рентгенографическом исследовании. Возраст больной, соответствующий ее рентгенологической характеристике, не совпадает с истинным возрастом, а находится на том периоде,

когда возникла анорексия, и его можно считать как сумму этого периода и периода, с которого началось восстановительное питание [Lacey et al., 1979].

У больных с булимической анорексией наблюдается несколько иная клиническая картина. Они обычно имеют немного более высокий вес (около 48 кг) и в клинику поступают в более старшем возрасте. Часто больная рассказывает, что не смогла выдерживать питания без употребления углеводов, и многие авторы рассматривают булимическую анорексию как злокачественное расширение более характерного типа избегания. Состояние больной с весом выше 48 кг превышает порог сексуального торможения, и у этой больной при наличии булемической анорексии могут возникать сексуальные эмоции, которые приводят ее в ужас (см. рис. 1). Характерны существенные колебания веса тела. Пушок на поверхности кожных покровов встречается редко. Зубы, особенно их небные поверхности, могут быть разрушены от постоянного воздействия рвотных масс [Hust et al., 1977]. Изменения психики у этих больных более выражены и считается, что прогноз у них хуже [Crisp, 1977; Crisp et al., 1980b].

У больной с анорексией страх пищи так велик, что она настаивает на собственном приготовлении пищи и употреблении ее в одиночестве. Она часто берет на себя все заботы по приготовлению пищи для всей семьи и приходит в восторг от пересадания другими членами семьи, особенно младшими братьями и сестрами. Было сделано предположение [Bruch, 1974], что это один из способов поменяться положением с младшими детьми, которые становятся большими и полными, а больная превращается в худую и перестает расти. Действительно, знакомые, которые не встречаются с семьей несколько месяцев, при встрече могут перепутать детей.

Великодушие больной с анорексией в отношении пищи следует сопоставлять со стяжательским отношением к деньгам. Голодание вызывает инстинкт накопительства, который, к сожалению, может проявляться в форме магазинных краж [Crisp et al., 1980a].

Отношение к пище у мужчин, больных анорексией, аналогично описанному выше. Однако мужчины чаще страдают булимической анорексией и более склонны к алкоголизму. Патология имеет тенденцию быстро переходить в необратимую.

БУЛИМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Злоупотребление пищей может достигать такой степени, что становится всепоглощающим и нарушает обычный образ жизни. Когда на этом этапе максимального развития невротических проявлений симптом становится центральным фактором, вокруг которого «сгущаются» другие симптомы, связанные с питанием, формируется комплекс, образующий булимический синдром.

Этот синдром имеет свою собственную психопатологию и встречается у пациентов с нормальным или почти нормальным весом в соответствии с их возрастом и ростом. Он, хотя и напоминает нервную анорексию, но отличается от нее. Так, пациенты с булимическим синдромом не имеют фобии нормального веса, которая патогномонична для клиники нервной анорексии [Crisp, 1967b]. У этих больных отсутствуют также те типичные для нервной анорексии симптомы, которые описаны Russell (1970), а также Feigher с соавт. (1972). У них нет болезненного страха превращения в толстую, хотя они отмечают преимущества женщины с нормальным весом и фигурой [Nylander, 1971], как это описано выше.

В последние годы этой патологии давали самые различные названия: «булиморексия» [Boskind-Lodahl, 1976], «гиперрекция нервная» [Ziolko, 1976], «нервная булимия» [Russell, 1979], «ди-зорексия» [Vandereycken, Pierloot, 1980], «булимический синдром» [Lacey, 1980], «синдром худого — толстого» [Bruch, 1974], «синдром беспорядочного питания» [Palmer, 1979] и «синдром контроля нормального — ненормального веса» [Crisp, 1981]. Учитывая вариабельность симптоматики у больных с данной патологией, было бы удивительно, если бы описания клинических проявлений были бы одинаковыми; клиническая выраженность симптомов варьирует, что, возможно, свидетельствует о различиях в природе этой патологии как по клинике, так и по этиологии. Некоторые авторы не дифференцируют ее от булимии, которая встречается у больных с анорексией после восстановления нормального веса. Автор считает, что в таких случаях название патологии следует изменить: больной продолжает пребывать в состоянии нервной анорексии и патология отличается от булимии, которая возникла у пациента, ранее не страдавшего нервной анорексией.

При поступлении первой жалобой больного является неравномерный прием пищи, который при более тщательном анализе включает булимию. Неизбежное нарастание массы тела, которое при этом появляется, контролируется воздержанием или регулярными приемами слабительных, либо психогенной рвотой, или комбинацией всех этих методов. Если больная воздерживается или бинацией всех этих методов. Если больная воздерживается или находится на «диете», то она избегает именно тех продуктов, которые позже будет по-волчьему поедать.

Нередко супруг больной и врач общего профиля не знают об особенностях питания больной: булимия — это проблема личная. Пациентка обычно переедает в «безопасном» месте, часто это такая комната в доме, где ее действия не могут быть обнаружены. Комната запирается, телефон отключается и все визитеры игнорируются. Когда булимия обнаруживается, попытки друзей и родственников прервать процесс могут привести к сильному гневу.

Булимия наступает периодически, но имеет хроническое течение, она учащается или приступы становятся более неистовыми, когда у больного возрастает эмоциональное напряжение в

связи с конфликтами в коллективе. Характер питания при булимии у отдельных больных варьирует, но типично то, что они делят дни на «хорошие» и «плохие», придавая этому, видимо, более глубокое психологическое значение. Внешне хорошие дни это те, в которые больная ограничивает приемы углеводов и общее количество калорий, а в плохие дни возникает тенденция к повышенному употреблению именно углеводов, вне зависимости, наступает булимия или нет.

Перед приступом у пациентки возникает чувство ожидания, приподнятого настроения или возбуждения, связанное с непреодолимым желанием «заполнить» чем-нибудь рот. Прием пищи связан с чувством унижения, а у некоторых даже деградации, хотя большинство описывают чувство вины, которую «искупить» можно только рвотой. Все описывают ощущение «разбухания» и свое тело обостренно чувствуют как «большое»: в их описаниях они предстают скорее пассивными жертвами, а не активными действующими лицами.

Психогенная рвота не является первичным симптомом, при этой патологии: это лишь средство предупреждения ожирения, когда диета не выдерживается. Рвота без тошноты обычно наступает после булимии, но она может сопутствовать и любому обычному приему пищи. Она устраняет ощущение «разбухания», под названием которого часто скрывается страх нарастающего ожирения. Рвота связана с чувством вновь обретенной уверенности и решением никогда не объедаться. В начале ее вызывают, раздражая заднюю стенку глотки либо с помощью домашних рвотных средств. В дальнейшем в таких методах необходимость отпадает. Встав над унитазом с опущенной головой больная может спонтанно вызвать сокращения диафрагмы и мышц брюшной стенки для освобождения желудка от содержимого.

Злоупотребление слабительными, диуретиками или «пилюлями для похудения» является другим способом предупреждения накопления избыточного веса или устранения обостренного чувства увеличения собственного тела в связи с перегрузкой углеводсодержащей пищи. Их часто используют по отдельности или в комбинации, пока у больного не начинается рвота. Возможно, по этой причине больные не выглядят эмоционально подавленными и впоследствии легче избавляются от этой привычки. Однако может быть использовано очень большое количество разных таблеток.

Можно наблюдать электролитные нарушения, особенно если больная комбинирует злоупотребление слабительными и диуретиками с вызванной рвотой. Больная бледна, у нее выражены потливость и тремор. Она жалуется на «нервозность», но могут быть и более глубокие нарушения. Судороги, напряженность мышц и пирексия могут привести к ошибочному диагнозу. Причины появления периодов пирексии при булимии не установлены, возможно, она обусловлена тем, что «центры» насыщения и регуляции температуры расположены в непосредственной близости в области гипоталамуса.

При булимическом синдроме часто возникают нарушения менструальных циклов. В последнем исследовании [Lacey, 1980] под наблюдением находились 20 пациенток с полностью представленными клинически признаками булимического синдрома, у 12 [60%] описана аменорея длительностью до 10 мес. У одной из больных менструальные кровотечения не наступали, несмотря на то, что она принимала контрацептивы (табл. 1). Еще у четырех больных менструации были нерегулярными, а у трех регулярные кровотечения. — все три принимали контрацептивы. Только одна больная, не принимавшая контрацептивов, имела нормальный менструальный цикл.

Таблица 1. Менструальная активность у 20 больных, находившихся под наблюдением

	Количество больных	На контрацеп- тивах
Аменорея	12	1
Нерегулярные менструации	4	1
Регулярные «кровотечения»	13	3
Нормальные менструации	1	0

Менструальная функция явно зависит от многих факторов, масса тела и эмоциональное состояние — это только два из них. Булимические больные имеют явную эмоциональную лабильность, но она характерна для всех больных с психопатологией (но без нарушений процесса питания), однако такие выраженные нарушения регулярности менструального цикла характерны только для булимии. Кроме того, масса тела больных хотя и колеблется, но находится на уровне средних значений для соответствующего возраста и роста. Важно учитывать, что среди населения, где в пищу употребляется большое количество углеводов, но тем не менее не обеспечивается достаточное количество калорий, менструальный цикл сохраняется (и происходит овуляция!), а у больных с булимией, которые избирательно не используют в пищу или удаляют после употребления углеводы, менструальный цикл нарушен, несмотря на то что они получают достаточное количество калорий. Возможно ли, что для поддержания овуляции необходимо постоянное и в достаточном количестве поступление в организм углеводов? Гипотеза эта остается спорной, но с точки зрения эволюции ее можно принять во внимание. Питание первобытной женщины, которая произошла от высших приматов, состояло в основном из углеводов [Hawkes, Woolley, 1963]. Следовательно, если углеводы являются основным источником поступления энергии, необходимой для отложения жира в организме женщины, что имеет важное значение для воспроизведения потомства, как указывалось ранее, то необходим чувствительный переключатель, возможно гормональный, для связывания потреб-

ления углеводов и овуляции, если беременность и лактация не привели к исчезновению всех запасов жира полностью во время сниженного поступления пищи. Такой «переключатель» с точки зрения эволюции имеет жизненно важное значение.

В том же исследовании был проведен анализ социальной принадлежности больных в подростковом периоде, главным образом на основании их образования. В соответствии с их профессией при первом поступлении в клинику они принадлежали к I, II и III классам. При исследовании первичной анорексии были получены подобные результаты по распределению пациентов. Интересно, что социальная принадлежность отцов больных была иной, чем у их дочерей. В целом четырнадцать отцов (70%) принадлежали к IV и V классам (табл. 2).

Таблица 2. Характер распределения по социальным классам 20 больных с булимией и их отцов

Социальный класс	Больные	Отцы больных
1. Профессионалы	4	0
2. Промежуточные	12	1
3. Квалифицированные рабочие	6	5
4. Полуквалифицированные	4	12
5. Неквалифицированные	0	2
Всего . . .	20	20

Социальная принадлежность семей этих пациентов аналогична распределению в группе лиц с выраженным ожирением [Silverstone, 1968]. Это свидетельствует о том, что психогенная рвота характерна для среднего класса населения и она предупреждает развитие прогрессирующего выраженного ожирения, которое иначе угрожает пациентам данной социальной группы [Lasey, в печати].

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

Больные в психиатрических клиниках распределяются главным образом на три группы:

1. Группа «невропатов»

Это самая большая группа. Пациентки производят впечатление спокойных, стыдливых женщин, старательных в труде и претеплующих на высокие этические стандарты. Доминирующим клиническим симптомом, помимо нарушений питания, является раздражительность, хотя она обычно отрицается. Внешне они выра-

жают печаль или подавленность и ранее им часто ставили диагноз «реактивной депрессии». Небольшая часть больных имеют проявления возбужденности и фобии. Такие больные могут описывать их привычки в питании в деперсонализированной форме: это как если бы, как автомат, — они наблюдают свое булимическое поведение со стороны, их тело отделяется ими от их самих. И вновь у них наблюдается плохо скрываемое, но не подчеркиваемое раздражение, которое может быть направлено на собственную персону, но чаще на близкого мужчину или мужчину в целом.

2. Группа с нарушениями личности

В этой значительно менее обширной группе изменения в питании в разной степени сочетаются со злоупотреблением алкоголем и лекарственными средствами. Больные используют их чередуя и взаимозаменяя. Они пьянствуют, чередуя с длительными периодами, в течение которых они могут выпивать немного или вовсе воздерживаться от алкоголя. Фазы запоя подобно булимии могут начинаться неожиданно. Последние спланированные исследования, в которых принимал участие и автор, свидетельствуют о том, что у 15% женщин-алкоголиков из Лондонской клиники в анамнезе имелись нарушения процесса питания. Аналогична ситуация и по отношению к лекарственным средствам, вызывающим привыкание, выбор препарата в большей мере определяется популярностью препарата в обществе, чем самим пациентом. У пациентов, которые имеют такие периоды, когда теряется контроль за употреблением пищевых продуктов, наступают и периоды полового оживления, и это не вызывает удивления. Многие больные доверительно описывают свое состояние в эти периоды как «неразборчивость». У других страх «потерять контроль» ведет их к поискам «безопасных» взаимоотношений, которые могут принимать самые разнообразные формы. Так, партнер может быть женатым или не желающим связывать себя, или он может быть столь мало значащим для больной, что взаимоотношения с ним имеют для нее совсем небольшое значение. Иногда партнером становится гомосексуал или бисексуал, или, по описанию пациентки, «глухой». Фелатно может быть главной и исключительной формой взаимоотношений. Временная и краткосрочная проституция у редких больных становится последним средством. Иногда партнером может стать женщина и гомосексуализм становится защитой — путем поиска сексуального освобождения без связывания себя обязательствами на будущее. Клинически такие больные могут выглядеть эмоционально неустойчивыми или театральными. Они могут иметь надрезы на коже запястья или ожоги от окурков сигарет. Наиболее вербальные больные описывают их как умерщвление плоти. Клиническая картина этой группы пациентов значительно отличается от подавляющего большинства булимических пациентов, описанных ранее.

3. Группа эпилептиформных больных

У небольшого числа больных булимический синдром встречается наряду с эпилепсией и провоцируется этой болезнью. Следует подчеркнуть, что припадки не являются вторичной патологией, возникающей вследствие электролитных нарушений при рвоте и злоупотреблении слабительными, а возникают первично. Такие больные описывают эпилептиформные припадки или «провалы памяти», которые предшествуют приступу нарушения потребления пищи. Постоянным наблюдением из их истории заболевания является то, что первый эпилептический припадок произошел в пубертатный период: обычная напряженность этого периода была усилена потерей контроля в период припадка. Диагноз следует ставить на основании строгого определения: предшествуют ли припадки булимии или психогенной рвоте, или эпилептиформное разрешение является следствием патологической формы потребления пищи.

Этиология и патогенез

Хотя этиология патологии и характер отношения к пище в двух основных группах больных с булимией сходны, но имеются и некоторые различия.

В группе невропатов патологическое отношение к питанию обычно связано с неудачей, которая сопутствовала первому серьезному взаимоотношению с противоположным полом, либо оно формируется в процессе взаимоотношений неустойчивых, часто сменяющихся. Больная страдает, критически себя оценивает и определяет для себя очень низкий уровень притязаний. Она потеряла в себе уверенность как женщина и причины своих неудач связывает со своей фигурой. Увлекаясь диетой, она добивается уверенности, что может изменить ее, но быстро впадает в булимую, симптом, который еще больше усиливает чувство неуверенности. Иногда булимия развивается в период беременности или в послеродовом периоде: обычно это больные, которые сомневаются в своих материнских чувствах и в период вынашивания нового ребенка чувствуют себя подавленными и страдают. И вновь патологическое отношение к процессу питания связано с чувством неудачи; всегда больная стремится к достижению определенной, хотя и стереотипной, роли женщины.

Плоды булимического характера питания произрастают на почве эмоциональной путаницы позднего подросткового периода и движения социальных классов в процессе получения образования, и эти факторы постоянно фигурируют. В попытках проанализировать их школьных подруг, принадлежащих к средним классам, с более низким весом и более изящных, они начинают связывать эмоциональное и социальное благополучие с исключением углеводов из пищи. Соблюдая диету, или точнее избегая углеводов, пациентки находят способ внести контролирующий фактор в

ту путаницу, которая происходит и в мыслях, и в жизни. Они связывают форму их фигуры (и массу тела) и эмоционально, и социально с их сексуальностью, той проблемой, в которой они так неуверенны, а поэтому мысли о их фигуре и ее коррекции становятся всепоглощающими. С позиции их логики коррекция веса и фигуры становится реакцией на все сильные эмоциональные впечатления. Синдром булимии, по-видимому, является прямым продолжением неравномерного потребления пищи, которое типично для девочек-подростков из среднего класса, так как является средством борьбы с ожирением, которое, возможно, стало бы для них неизбежным, если бы они остались в социальной группе их родителей.

Больные в группе, где происходит изменение личности, чувствуют, что их образ питания вышел из-под контроля. Потеря контроля может вести к злоупотреблению алкоголем или другими препаратами, а также к проявлению и удовлетворению других желаний, в частности половых стимулов. Для больной потеряли значимость длительно существующие обязательства в ее взаимоотношениях, чувства уверенности, безопасности и близости, ее сомнения наслаиваются на унижение ее менее активного партнера. Унижение или разочарование в ее сексуальном партнере (или в себе самой), по-видимому, является частью ее отчаянной попытки отвергнуть чувство зависимости. Булимия и сексуальная активность так взаимосвязаны в представлениях таких больных, что они могут вступать в связь или пойти на мастурбацию, используя их как средство для преодоления булимической атаки, либо, напротив, жадное поглощение пищи до развития успокоения может быть использовано ими для снижения обостренных сексуальных влечений.

Все больные, к какой бы группе они ни относились, поглощены и прикованы к пищевым продуктам, особенно углеводам. Некоторые из них употребляют их в избыточных количествах как успокаивающее средство для того, чтобы подавить чувство утраты, которое они испытывают в их жизни, и таким образом эти приемы переходят в болезненное пристрастие. Другие больные проделывают то же самое, но с целью унижить себя, уменьшить свою собственную ценность: оскорбление за греховность и тайные действия. Все больные выражают неуверенность в их женственности наряду с переполняющим их чувством сложности, которое они испытывают при общении. Эти чувства связываются самой пациенткой, как во времени, так и с позиции психической мотивировки, с нарушением процесса питания, симптомы которого и заставили ее искать помощи.

ОЖИРЕНИЕ

Немногие животные когда-либо имели такой свободный доступ к «питательным» продуктам и так аппетитно представленным, как современный человек в западных странах. И немногие животные так восторгаются от праздности! Если человек имеет наследствен-

ные механизмы и контролирующие процессы, которые развинулись на основе более аскетического образа жизни, тогда было бы удивительно, если бы он не был склонен к ожирению [Tudge, 1977].

Ожирение, таким образом, является еще одной реакцией человека на пищу. Подавляющее большинство лиц с ожирением приобрели избыточное отложение жира вследствие наличия у них индивидуальной предрасположенности вследствие комплекса варьирующих факторов, как психологических, так и социально-культурных, а наряду с ними, вероятно, воздействия генетически обусловленных особенностей организма и его метаболизма. Ожирение — это состояние накопления больших количеств жира, которое клиницистами обычно определяется по степени «избыточности веса». Абсолютной меры для оценки ожирения не существует: необходимо соотносить понятие «излишнее ожирение» с характеристиками, типичными для обследованной группы населения.

В детстве ожирение может отражать особенности питания матери, а также конституциональные особенности обоих родителей. Взаимоотношения ребенка с ожирением с его матерью, по-видимому, отличаются от взаимоотношений ребенка с нормальной массой тела. Мать, имеющая детей с нормальной массой тела и с избыточной, кормит их по-разному и, даже когда врач советует поступать иначе, может продолжать давать больше пищи ее отпрыску с избыточным весом [Bruch, 1943; Dunbar, 1954; Crisp, 1967]. Пища может служить эмоциональным источником между матерью и ребенком и взаимоотношения между ними могут быть неопределенными и противоречивыми.

Между исследователями остаются разногласия в вопросе о важности эмоционального фактора в развитии ожирения у детей: являются ли психологические проблемы факторами, способствующими развитию ожирения, либо они вторичны от того неприятия, на которое наталкивается такой ребенок [Bruch, 1974]. Более вероятно, что оба эти аспекта находятся в тесном взаимодействии.

Kalucy (1976) пришел к выводу, что для семей с детьми, страдающими ожирением, характерны четыре типичные особенности. Первое — пища служит основным или главным средством для выражения нежности, для облегчения напряжения, или средством, за которое добиваются желаемого поведения. Ребенка обнимают и ласкают реже, чем поощряют пищей. Второе — мать старается сгладить неприятную ситуацию с помощью пищи, а поэтому, как предполагает Kalucy, сглаживает у ребенка способность дифференцировать голод от более адекватной реакции на ситуацию. У ребенка не формируются адекватные реакции на стресс, страх, возбуждение, которые у ребенка с нормальным весом приобретаются. Третье — в семье строгое отношение к пище и продуктам питания. Так, ребенок получает установку о том, что все, что положено, должно быть съедено. Такая установка может привести к сниженной способности дифференцировать чувство голода, и пища принимается, и ее прием заканчивается только по потребности [Bychowski, 1950]. Четвертое — многие мате-

рические чувства и отношение к ребенку определяются ее собственными переживаниями, беспокойством, неуверенностью, потребностью самоутверждения. В результате возникает «хаос в сложных взаимоотношениях, которые формируются на основе взаимосвязей между голодом, насыщением и анатомией развивающегося организма, и которые усиливаются благодаря их практическому подкреплению».

На основании работы, проведенной по государственной программе исследования развития ребенка [Crisp, 1970], сделано предположение о том, что «жирные» младенцы остаются полными и в детстве и в подростковом возрасте. В рамках этой же программы было проведено обширное исследование по проспективной оценке 5362 младенцев, рожденных в течение первой недели мая 1946 г., их обследовали при рождении, а затем в возрасте 4, 7, 11 и 15 лет. Из 240 мальчиков, которые были толстыми в 7 лет, только семеро стали худыми к 15 годам, а из 243 девочек, толстых в 7-летнем возрасте, только трое стали худыми к 15 годам. Это исследование позволило предположить, что ребенком с избыточным весом чаще бывает первый ребенок в семье или младший из детей. Вероятно, несколько неожиданно, что дети с избыточным весом находились на грудном вскармливании и принадлежность к определенной социальной группе не прослеживается среди таких подростков. Матери детей с избыточным весом были менее обеспокоены по поводу здоровья, аппетита и размеров ребенка, чем матери худых детей. Была обнаружена также связь между упитанностью мальчиков и их агрессивностью (худощавость сопровождалась нервозностью).

Большинство людей при исследовании в течение десятилетия или приблизительно такого времени удивительно сохраняют постоянство веса. Разумеется, небольшие колебания происходят как правило, например, явно прослеживается тенденция к некоторому повышению массы тела с возрастом. Изменения баланса обменных процессов, которые приводят к этим небольшим колебаниям массы тела, несущественны по сравнению с темп огромными количествами калорий, которые были использованы и теми большими количествами энергии, которые были израсходованы за все эти годы. Поэтому большинство людей имеют в организме контролирующие механизмы, которые, возможно, не будучи идеальными, все-таки функционируют адекватно.

Что же тогда типично для тех, у которых отсутствует способность контролировать свой вес? Следует заострить внимание на том, что в целом в обществе лица с ожирением чрезвычайно отличаются, лишь очень немногие из них считают себя больными и ищут помощи у врачей. Они имеют разные показатели, и было бы ошибочным переносить все проблемы, симптомы и прогноз больных с ожирением на лиц с ожирением без клинических признаков болезни, даже если вес в этих двух группах одинаков.

Было проведено лишь небольшое количество популяционных исследований. В исследовании, проведенном в районе Манхат-

тан, лишь очень небольшие взаимосвязи установлены между психическим состоянием больных и ожирением [Moore et al., 1962]. Однако в исследовании, проведенном Simon (1963), наблюдали, что среди обслуживающего персонала с ожирением гораздо реже встречается депрессия, чем среди их сослуживцев с нормальной массой тела. Сходные данные опубликованы Silverstone (1968), который обнаружил, что при исследовании населения в целом мужчины с массой тела, превышающей их «идеальный» показатель на 45%, имели меньше невротических расстройств, чем в контрольной группе с нормальной массой тела. Более того, Crisp и McGuinness (1976) нашли, что лица с массивным ожирением, встречающиеся среди населения в целом в юго-западной части Лондона, значительно отличались как менее выраженным возбуждением, так и реже встречающейся депрессией. В заключение, имеются данные, что лица с умеренно повышенным весом, скажем на 50% по сравнению с их «идеальной» нормой, эмоционально менее лабильны, чем лица с весом, близким к нормальным показателям, соответствующим их росту и возрасту, и это становится определенно доказанным при сравнении с лицами со сниженным весом.

Однако группа лиц, которая поступает в клинику с ожирением, очень отличается. Пациенты клиник, которые, как правило, сами устанавливают свое болезненное состояние, состоят главным образом из женщин, у которых тяжелое, обычно прогрессирующее ожирение и которые имеют выраженный невротический статус [Crisp, 1978].

Длительное ограничение питания с последующей потерей массы у больных с ожирением сопровождается сменой настроения с появлением депрессии [Bruch, 1957; Stunkard, 1957], или различных психотических реакций [Robinson, Winnik, 1973]. В контрасте с этими данными наблюдения Kalucy и Crisp (1974) и Solow с соавт. (1974) свидетельствуют о том, что больные, которым хирургически существенно скорректировали вес, проявляли мало признаков для развития депрессии. Для интерпретации этих данных могут иметь значение два фактора. Первое — больные, которые подвергались хирургическому лечению, не ограничивались в питании в такой мере, как те больные, которые достигли снижения веса на ограниченной диете. Второе, в результате хирургического вмешательства больные, как правило, не теряют более третьей части их веса, а поэтому ожирение средней степени остается [Pilkington, 1981]. Это остаточное количество жира может иметь важное психологическое значение, так как существует мнение, что ожирение может выполнять роль барьера — защиты, которая позволяет пациенту отрицать проблемы, возникающие при общении с другими людьми [Crisp, 1978]. Действительно, большие потери веса ведут к выраженным эмоциональным нарушениям, так как пациент уже не может избежать тех трудностей, которые подавлялись при избыточной массе тела. Crisp считает, что критическим барьером веса является избыток в 25% выше

нормальной величины, вес же ниже этого порогового показателя не обеспечивает нужного равновесия. Пороговый вес обеспечивает также определенную степень сексуальной инертности, которая типична для выраженного ожирения, ситуация аналогичная той, которую наблюдают при воздержании вследствие нервной анорексии. Этот порог характеризует большая широта по сравнению с пороговым низким весом (см. выше), но существуют данные, что он тоже предопределен гормонально [Kalucy, 1976].

Действительно, массивное ожирение играет важную роль в развитии и поддержании сексуальной инертности: оно может быть использовано как средство для разрешения полового конфликта и поэтому лечение может иметь последствия для супружеских взаимоотношений. Следует подчеркнуть, что очень полные женщины выходят замуж, когда они уже имеют большой избыточный вес, а поэтому их замужество спланировано с учетом последствий от их ожирения.

В течение психотерапии автор наблюдал, что некоторые женщины с массивным ожирением, у которых оно возникло без явных причин, иногда описывают, что приблизительно в пубертатный период они вдруг внезапно стали объектом кровосмесительного внимания и как быстрое прогрессирующее ожирение привело не только к устранению сексуальных притязаний, но и к снижению их собственной вдруг возникшей сексуальной импульсивности. Они опасались, что именно эта импульсивность была причиной «нежелательного» внимания.

Характер потребления пищи больных с ожирением очень варьирует. Большинство переедают во время эмоционального стресса, а в другое время потребляют меньше калорий и едят меньше ежедневно по сравнению с людьми с нормальным весом [Rose, Williams, 1961; Fabry, 1969; Schachter, 1971; Hawkins, 1979]. В небольшом количестве случаев наблюдается булимический характер питания. Так, в клинических исследованиях, проводившихся Stunkard (1959), было отмечено булимическое потребление пищи только в 8% случаев. Однако в наблюдении Hamburger (1951), которое было проведено на очень небольшом контингенте, булимический характер был отмечен у всех больных, но это были пациенты, которые проходили психотерапию, и группа была подобрана специально.

Самопроизвольная рвота редко упоминается в литературе, но иногда встречается, автор наблюдал больных с ожирением, которые при эмоциональном напряжении имели рвоту, но она не была достаточно выражена, чтобы снизить вес их тела до нормального значения (и следовательно, перейти в «булимический синдром»). Schachter (1971) считает, что механизмы реакции на пищу у тучных людей отличаются от таковых у лиц с нормальным весом: люди с ожирением в большей мере реагируют на «внешние» впечатления от пищи, такие, например, как доступность продуктов, чем на «внутренние» стимулы, такие, как голод. Однако Nisbett (1972) скорректировал эту точку зрения, заметив,

что любой человек, который пытается снизить свой вес ниже, чем его физиологический индивидуальный «уровень», тоже реагирует на такие внешние факторы пищи, как вид, вкус, запах продукта, или на других людей, употребляющих пищу, и поэтому такие внешние воздействия не ограничены только реакцией людей с ожирением. Nisbett предположил, что порог, который определяет «уровень» веса человека, находится под контролем гипоталамуса и люди, которые пытаются соблюдать диету при весе более низком, чем их физиологический «уровень», будут всегда «физиологически голодны». Другими словами, так как «уровень» индивидуального веса, или порог, определяющий этот уровень, варьируют среди отдельных лиц, то, следовательно, некоторые люди имеют биологически предопределенную склонность к ожирению. Разумеется, конституция не играет большой роли при регулировании приема пищи на протяжении ограниченного периода времени. Polivy (1976) показал, что лица, соблюдавшие диету, имели склонность к перееданию после «перегрузки» пищей, когда, по их мнению, они получали много калорий, либо после эмоционального напряжения или употребления алкоголя.

ПИЩА И ЕЕ РОЛЬ В ФОРМИРОВАНИИ ПСИХИКИ

Оральный рефлекс является доминирующим при рождении ребенка, и это позволило предположить, что он служит основой для первой стадии эмоционального формирования в процессе развития личности. Затруднения, возникающие на любой «стадии», могут вести к остановке развития. Так, следствием травмы на ранних стадиях развития являются затруднения процесса питания невротического характера. Проблемы, возникающие в связи с патологическим характером процесса питания, как полагают, являются остаточным симптомом, возникшим главным образом вследствие отклонений на оральном этапе развития [Alexander, 1934; Bruch, 1952; Stunkard, 1958; Rubin, 1968]. Эта теория, основывающаяся на анекдотичных клинических наблюдениях, подтверждается критике [Glucksman, Hirsch, 1968], но тем не менее широко принята специалистами и источником ее является тщательный и квалифицированный сбор анамнеза.

Оральная стадия, самый ранний период с точки зрения психоанализа, в основе которого лежат взаимоотношения матери и ребенка и, по предположениям специалистов, любовь матери, как в ее присутствии так и при ее отсутствии, символически отождествляется с чувством насыщения.

В течение нескольких первых месяцев жизни развивающийся ребенок, получающий нормальную материнскую заботу, проходит цикл сна — бодрствования, который регулируется в основном его чувством голода. Некоторые дети быстро привыкают к сну в течение всей ночи, а другие оказываются очень резистентными к такому режиму. Существует точка зрения, что депрессивные со-

стояния исходят корнями из неразрешенного конфликта именно этого периода, обусловленного временным отсутствием матери и вместе с ней пищи. Таким образом, чувство утраты и одиночества и даже состояние подавленности начинают ассоциироваться с голодом и пробуждением [Alexander, 1934; Hamburger, 1951; Bruch, 1952; Glucksman, Hirsch, 1968].

Изменения режима питания и колебания веса происходят при всех психических заболеваниях. Однако при нетяжелой невротической депрессии очень часто наступает компенсаторный период потребления пищи, тогда как при эндогенной (биологической) депрессии часто встречается стабильное снижение аппетита. Если пониженный аппетит приводит к выраженному снижению массы тела, тогда появляется «характерное» раннее пробуждение по утрам. Такие нарушения сна не являются прямым следствием патологии, а зависят от потери веса как таковой (см. «Нервная анорексия»). Шизофреники редко изменяют привычный режим питания, но при использовании фенотиазинов в качестве побочного эффекта часто наблюдают повышение веса [Paykel et al., 1978]. Потери веса могут происходить и при гипомании. Больной утверждает, что у него плохой аппетит, но его жалобы следует оценивать с учетом типичного для него маппакального возбуждения, поверхностного, быстро сменяющегося внимания и повышенной активности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Отношение к питанию редко бывает простым. Хотя оно лежит в основе биологического существования, но в процессе эволюции и социальных перемен возникли ассоциации между пищевыми продуктами, особенностями в поведении и разными обычаями. Развились разнообразные психологические и физиологические отклонения, которые и в настоящее время и в будущем будут служить предметом углубленных исследований.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Alexander F. The influence of psychological factors upon gastrointestinal disturbances. — *Psychoanal. Q.*, 1934, 3, 501—512.
Armstrong-Esther C. A., Lacey J., Crisp A. H., Bryant T. N. An investigation of the immune response of patients suffering from anorexia nervosa. — *Postgrad. Med. J.*, 1978, 54, 395—399.
Berry Brazelton T. Toddlers and Parents. Macmillan, London, 1976.
Boskind-Lodahl M. Cinderella's stepsisterst: a feminist perspective on anorexia nervosa and bulimia. — *Signs*, 1976, 2, 342—356.
Brook C. G. D. Endocrinological control of growth at puberty. — In: *Control of Growth* (ed. J. M. Tanner). Churchill Livingstone, London, 1981.
Bruch H. Psychiatric aspects of obesity in children. — *Am. J. Psychiatry*, 1943, 99, 752.
Bruch H. Psychologic aspects of reducing. — *Psychosom. Med.*, 1952, 14, 337—341.

- Bruch H. The Importance of Overweight. Norton, New York, 1957.
- Bruch H. The psychiatric differential diagnosis of anorexia nervosa. — In: Symposium on Anorexia Nervosa. Gottinger, Thieme, Verlag, Stuttgart, 1965.
- Bruch H. Eating Disorders, Routledge, Kegan Paul, London, 1974.
- Bychowsky G. A neurotic obesity. — Psychoanal. Rev., 1950, 37, 301—308.
- Cleghorn R. A., Brown W. T. Eating patterns and nutritional adaptation. — Can. Psychiat. Assoc. J., 1964, 9, 299.
- Crisp A. H. "Anorexia nervosa". — Hosp. Med., 1967a, 1, 713—718.
- Crisp A. H. The possible significance of some behavioral correlates of weight and carbohydrate intake. — J. Psychosom. Res., 1967, 11, 117—126.
- Crisp A. H. The differential diagnosis of anorexia nervosa. — Proc. R. Soc. Med., 1977, 70, 231—238.
- Crisp A. H. Some psychosomatic aspects of obesity. — In: Recent Advances in Obesity Research, vol. 11 (ed. G. Bray). Newman, London, 1978.
- Crisp A. H. Anorexia nervosa at normal body weight. The abnormal normal weight control syndrome. — Int. J. Psychiat. Med., 1981, 11(3), 203—233.
- Crisp A. H., McGuinness B. Jolly fat: the relationship between obesity and psychoneurosis in the general population. — Br. Med. J., 1976, 1, 7—9.
- Crisp A. H., Kalucy R. S. Aspects of the perceptual disorder in anorexia nervosa. — Br. J. Med. Psychol., 1974, 47, 349—361.
- Crisp A. H., Douglas J. W. B., Ross J. M., Stone-Hill E. Some developmental aspects of disorders of weight. — J. Psychosom. Res., 1970, 14, 313.
- Crisp A. H., Hsu L. K. G., Harding B. The starving hoarder and voracious spender. Stealing in anorexia nervosa. — J. Psychosom. Res., 1980a, 24, 225—231.
- Crisp A. H., Hsu L. K. G., Harding B. The long term prognosis in anorexia nervosa: some factors predictive of outcome. — In: Anorexia Nervosa (ed. R. A. Vigersky). Raven Press, New York, 1980b.
- Dally P. Anorexia Nervosa. Wm. Heimann, London, 1969.
- DHSS. A nutrition survey of pre-school children, 1967—68. — Report on Health and Social Subjects, 1975, 10.
- Dunbar F. Emotions and Bodily Changes. Columbia University Press, New York, 1954.
- Fabry P. Eating Patterns and Nutritional Adaptation. Butterworths, London, 1969.
- Feighner J. P., Robins E., Guze S. B., Woodruff R. A., Winclur G., Munoz R. Diagnostic criteria for use in psychiatric research. — Arch. Gen. Psychiatry, 1969, 25, 57—63.
- Frisch R. E., McArthur J. W. Menstrual cycles, fatness as determinant of minimum weight for height necessary for their maintenance or onset. — Science, 1974, 185, 949—951.
- Garner D. M., Garfinkel P. E., Schwartz D., Thompson M. Cultural expectations of thinness in women. — Psychol. Rep., 1980, 47, 483—491.
- Glucksman M. L., Hirsch J. The response of obese patients to weight reduction: a clinical evaluation of behavior. — Psychosom. Med., 1968, 30, 1—8.
- Hamburger W. W. Emotional aspects of obesity. — Med. Clin. N. Am., 1951, 35, 483—499.
- Hawkes J., Woolley Sir L. Prehistory and the Beginnings of Civilisation. George Allen, Unwin, London, 1963.
- Hawkins R. C. Meal/snack frequencies of College Students: a normative study. — Behav. Psychother., 1979, 7, 85—89.
- Huenemann R. L., Turner O. Methods of dietary investigation. — J. Am. Diet. Assoc., 1942, 18, 562—568.
- Huenemann R. L., Shapiro L. R., Hampton M. C., Mitchell B. W. A longitudinal study of gross body composition and body conformation and their association with food and activity in a teenage population. — Am. J. Clin. Nutr., 1966, 18, 325—338.
- Hurst P. S., Lacey J. H., Crisp A. H. Teeth, vomiting and diet: a study of the dental characteristics of seventeen anorexia nervosa patients. — Postgrad. Med. J., 1977, 53, 298—305.

- Kalucy R. S.* Obesity: an attempt to find a common ground among some of the biological, psychological and sociological phenomena of obesity/overeating syndromes. — In: *Psychosomatic Approach to the prevention of disease (Proceedings)* (ed. M. Carruthers and R. Proest). Pergamon Press, Oxford, 1976.
- Kalucy R. S., Crisp A. H.* Some psychological and social implications of massive obesity. — *J. Psychosom. Res.*, 1974, 18, 465—473.
- Lacey J. H.* "The bulimic syndrome". *Proceedings 13th European Congress of Psychosomatic Research, Istanbul, 1980.*
- Lacey J. H.* (in press). The bulimic syndrome at normal body weight: reflections on pathogenesis and clinical features. — *Int. J. Eating Disorders.*
- Lacey J. H., Chadbund C., Crisp A. H., Whithead J., Stordy J.* Variation in energy intake of adolescent girls. — *J. Human Nutr.*, 1978, 32, 419—426.
- Lacey J. H., Crisp A. H., Hart G., Kirkwood B. A.* Weight and skeletal maturation—a study of radiological and chronological age in an anorexia nervosa population. — *Postgrad Med. J.*, 1979, 55, 381—385.
- Lacey J. H., Crisp A. H., Kalucy R. S., Hartmann M. K., Chen C. N.* Weight gain and the sleeping electroencephalogram: study of 10 patients with anorexia nervosa. — *Br. Med. J.*, 1975, 6 December, pp. 556—558.
- Moore M. A., Stundard A. J., Srole L.* Obesity, social class and mental illness. — *J. Am. Med. Assoc.*, 1962, 181, 962.
- Nemiah J. C.* Anorexia nervosa: fact and theory. — *Am. J. Dig. Dis.*, 1958, 3, 249—251.
- Nisbett R. E.* Hunger, obesity and the ventromedial hypothalamus. — *Psychol. Rev.*, 1972, 79, 434—453.
- Nylander I.* The feeling of being fat and dieting in a school population: an epidemiologic interview investigation. — *Acta Socio-Medica Scand.*, 1971, 3, 17—26.
- Orbach S.* *Fat is a Feminist Issue.* Paddington Press, London, 1976.
- Palmer R. L.* The dietary chaos syndrome; a useful new term? — *Br. J. Med. Psychol.*, 1979, 52, 187—190.
- Palmer R. L., Crisp A. H., Mackinnon P. C. B., Franklin M., Bonnar J., Wheeler M.* Pituitary sensitivity to 50 µg LH/FSH-RH in subjects with anorexia nervosa in acute and recovery stages. — *Br. Med. J.*, 1975, 1, 179—182.
- Paykel E. S.* Depression and appetite. — *J. Psychosom. Res.*, 1977, 21, 401—407.
- Pilkington T. R. E.* Weight loss following intestinal bypass. — In: *Surgical Management of Obesity* (eds J. D. Maxwell, J.-C. Gazet, and T. R. E. Pilkington). Academic Press, London, 1980.
- Polivy J.* Perception of calories and regulation of intake in restrained and unrestrained subjects. — *Addict. Behav.*, 1976, 1, 237—243.
- Robinson S., Winnick H.* Severe psychotic disturbance following crash diet weight loss. — *Arch. Gen. Psychiatry*, 1973, 29, 559—564.
- Rose G. A., Williams T. R.* Metabolic studies on large and small eaters. — *Br. J. Nutr.*, 1981, 15, 1—9.
- Rubin R.* Body image and self-esteem. — *Nursing Outlook*, 1968, 16, 20—24.
- Russell G. F. M.* Anorexia nervosa—its identity as an illness and its treatment. — In: *Modern Trends in Psychological Medicine* (ed. J. H. Price). Butterworth, London, 1970, 2, 131—164.
- Russell G. F. M.* Bulimia nervosa: an ominous variant of anorexia nervosa. — *Psychol. Med.*, 1979, 9, 429—448.
- Russell G. F. M., Beardwood C. J.* The feeding disorders with particular reference to anorexia nervosa and its associated gonadotrophic changes. — In: *Endocrinology and Human Behaviour* (ed. R. P. Michael). Oxford University Press, London, 1968.
- Schachter S.* — *Emotion, Obesity and Crime.* Academic Press, New York, 1971.
- Silverstone J. T.* Psychological aspects of obesity. — *Proc. R. Soc. Med.*, 1968, 61, 371—378.
- Simon B. I.* Obesity as a depressive equivalent. — *J. Am. Med. Assoc.*, 1963, 182, 108.
- Solow C., Silvertarb P. M., Swift K.* Effects of intestinal bypass surgery for obesity. — *N. Engl. J. Med.*, 1974, 290, 300—305.

- Stunkard A. J.* The dieting depression.—*Am. J. Med.*, 1975, 23, 77—82.
Stunkard A. J. Physical activity, emotions and human obesity. — *Psychosom. Med.*, 1958, 20, 366.
Stunkard A. J. Eating patterns and obesity. — *Psychiat. Q.*, 1959, 33, 284—292.
Thoma H. *Anorexia Nervosa* (trans. Gilliam Brydone). International University Press, New York, 1967.
Thomson A. M. Diet in pregnancy. — *Br. J. Nutr.*, 1958, 12, 446—61.
Tudge C. Fat and ignorance. — *World Med.*, 1977, 10, 29—38.
Vandereycken W., Pierloot R. Dysorexia: bulimia and anorexia nervosa. — Proceedings 13th European Conference on Psychosomatic Research, Istanbul, 1980.
Widdowson E. M., McCance R. A. A study of English diets by the individual method. II: women. — *J. Hyg.*, 1936, 36, 293—309.
Yudkin J. Dietary surveys: variation in the weekly intake of nutrients. — *Br. J. Nutr.*, 1951, 4, 177—194.
Ziolko H. U. Hyperexia nervosa. — *Psychother. Med. Psychia*, 1976, 26, 10—12.

Пищеварительная
система адаптиру
ется к по отношению
к продуктам, которые
есть сложный компл
варения и функции
гормонов, локальн
не кишечника, кот
рале перистальтики
всасывания пище
Существуют также
травматические имму
ных в систему пин
Невозможно от
тесной функции к
исток нашего орг
подвержены возде
интектин желудоч
организма от огром
альшинство из ка
яния.

Природа и ко
рестальтики или
мания — все эти
трагизации или эк
мидых в кооператив
тотности функци
деваривание белко
во, в форме, имму
вилгах. Когда все
ны, таких как пин
от работы в пин
тотна внутри кин

ИММУНОЛОГИЯ И ФИЗИОЛОГИЯ ПИЩЕВАРЕНИЯ

Анни Фергюсон, Стефан Стробел
(Anne Ferguson *, Stephan Strobel **)

ВВЕДЕНИЕ

Пищеварительный тракт человека обладает удивительной способностью адаптации по отношению к различным режимам питания и по отношению к чрезвычайно разнообразию пищевых продуктов, которые могут быть использованы в пищу. Существует сложный комплекс механизмов для регуляции системы пищеварения и функции автономной нервной системы, циркулирующих гормонов, локальных нейрональной и эндокринной тканей в стенке кишечника, которые принимают участие в совместном контроле перистальтики кишечника, секреции пищеварительных соков, всасывания пищевых веществ и элиминации пищевых остатков. Существуют также регуляторные механизмы, индуцирующие и подавляющие иммунологические реакции на антигены из попавших в систему пищеварения продуктов питания.

Невозможно отделить функцию пищеварения от иммунологической функции кишечника (рис. 2). Тогда как большинство клеток нашего организма находятся в стерильном окружении и подвержены воздействию ограниченного количества антигенов, эпителий желудочно-кишечного тракта отделяет ткани нашего организма от огромного количества живых и неживых антигенов, большинство из которых безвредны, а иногда и полезны для хозяина.

Природа и количество пищеварительных соков, скорость перистальтики или кишечный стаз, скорость всасывания и элиминации — все эти факторы будут влиять путем разведения, нейтрализации или экскреции на количество антигенов, присутствующих в конкретном участке кишечника. Например, при недостаточности функции поджелудочной железы, когда нарушено переваривание белков, появляется значительно больше, чем обычно в норме, иммуогенных факторов в подвздошной и тощей кишках. Когда вследствие иммунологических реакций на антигены, таких как пищевые продукты или микроорганизмы, возникает заболевание слизистой кишечника, то распространение патологии в кишечнике связано непосредственно с распределением антигена внутри кишечника. С другой стороны, нарушения в сек-

* Reader in Medicine (Gastroenterology), University of Edinburgh.
** Research Fellow, University of Frankfurt.

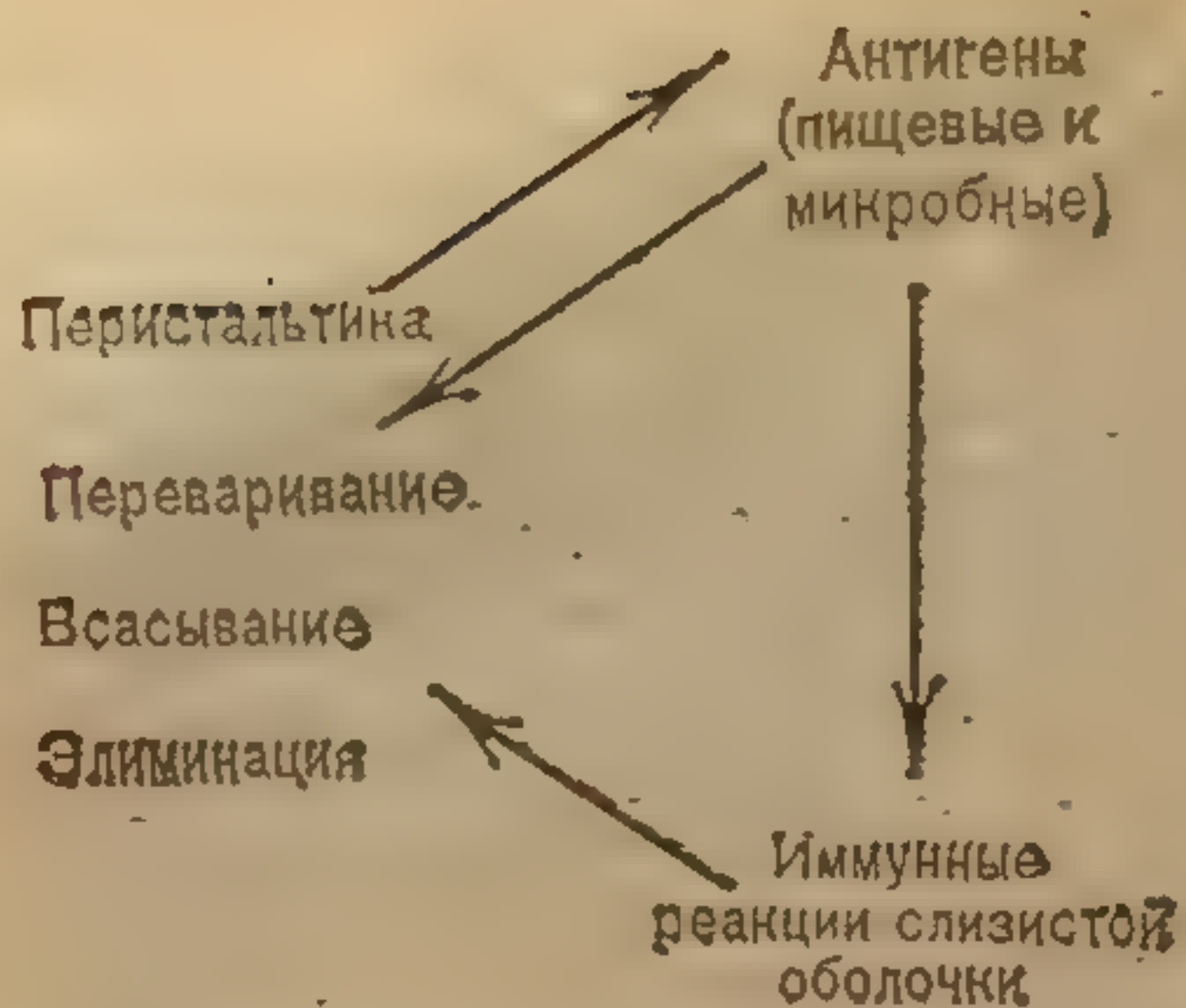


Рис. 2. Общая схема взаимосвязи между пищеварительными функциями кишечника, кишечными антигенами и иммунными реакциями.

вета невысокой интенсивности на пищевые антигены и бактерии-комменсалы кишечника сохраняет способность пропускать питательные вещества и переносить присутствие большого количества полезных микроорганизмов, при этом он не утрачивает способности повышать активность защитных иммунологических реакций на энтеропатогенные микроорганизмы, которые обеспечивают элиминацию инфекции и предупреждают развитие реинфицирования.

Иммунологические реакции слизистой дополняют собой тканевый иммунитет, а также нейтрализацию и распад антигенов. Эти иммунные реакции имеют существенное влияние на структуру и функцию желудочно-кишечного тракта, как будет подробнее рассмотрено далее. Дальнейшим дополнением к сложным взаимосвязанным процессам в кишечнике служит то, что некоторые из эффектов иммунологических реакций на бактерии и паразиты очень сходны с теми прямыми изменениями, которые вызывают сами паразиты или микробные токсины, например, изменения кинетики эпителиальных клеток с атрофией ворсинок и гиперплазией крипт, секреция слизи и повышение проницаемости для макромолекул.

Удивительно, что многие функции пищеварения остаются нормальными при тяжелых заболеваниях желудочно-кишечного тракта, сохраняется также большинство иммунологических реакций на пищевые продукты. Только изредка больные с патологией пищевода, желудка, поджелудочной железы, кишечника или печени не могут переносить общий рацион. Когда такая ситуация возникает, часто требуется только простая модификация диеты, чтобы облегчить симптомы, обусловленные пищевым фактором, например, для больных с патологией, вызывающей стриктуры в кишечнике, требуется диета с низким содержанием клетчатки, а при стеаторее — диета с низким содержанием жиров. Поэтому удивительно, что многие больные, которые не имеют представ-

реции и двигательной активности оказывают влияние на характер флоры в проксимальных отделах тонкого кишечника. При ахлоргидрии, которая часто сопутствует гипогаммаглобулинемии, минимальная инфицирующая доза бактерий снижается и больной находится в состоянии риска развития колонизации бактерий в проксимальных отделах кишечника.

Для иммунной системы слизистой кишечника было необходимо формирование выраженной приспособляемости. Наряду с существованием постоянного специфического иммунологического от-

ления о желудочно-кишечной или иммунологической патологии, жалуются, что пищевые продукты, которые они используют в пищу, вызывают у них нежелательные реакции под названием пищевая непереносимость. Тем не менее у определенной части больных в основе такой симптоматики могут лежать сложные изменения функции пищеварения или иммунологической функции в кишечнике. В зависимости от генеза патологии лечение может быть с использованием диеты, медикаментозным (регулирующим функцию пищеварения или иммунологические функции), а часто лечение не является необходимостью вовсе.

Для той небольшой части больных, у которых непереносимость к пище объективно установлена и у которых доказан иммунологический механизм патологии, первичной патофизиологической основой следует считать нарушение нормальных гомеостатических процессов, регулирующих иммунитет в кишечнике. В норме иммунологическая реакция на всасавшиеся пищевые продукты протекает не причиняя вреда. В последние годы было установлено, что иммунологические процессы на поверхности слизистых определяются главным образом иммунорегулирующими Т-клетками. Это означает, что по крайней мере теоретически возможно восстановить нормальный иммунологический ответ у больных с пищевой аллергией путем использования специально выработанной иммунотерапии для воздействия на сами иммунорегулирующие клетки.

В данной главе представлен обзор некоторых аспектов иммунологии и физиологии желудочно-кишечного тракта с целью подготовить почву для последующего обсуждения клинических вариантов непереносимости пищи. Детальное описание физиологии пищеварения может быть почерпнуто из любой монографии по физиологии или гастроэнтерологии, а поэтому основное внимание уделено функционированию иммунной системы желудочно-кишечного тракта и взаимодействию между функцией пищеварения и иммунными реакциями.

ИММУННЫЙ МЕХАНИЗМ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Лимфоидная ткань кишечника (ЛТК)

Исследования в области клинической иммунологии желудочно-кишечного тракта развивались медленнее, чем исследования в области системной иммунологии, главным образом потому, что секреты и ткани желудочно-кишечного тракта сравнительно трудно доступны для исследования. Однако в настоящее время установлено, что лимфоидная ткань кишечника (ЛТК) и лимфоидная ткань других слизистых (ЛТС), таких как слизистые легких и половой системы, реагируют на провоцирующие вещества (антигены) совершенно по-иному в сравнении с системными иммуно-

логическими реакциями и притом совершенно изолированно от них даже на один и тот же антиген. ЛТК включает узелковую лимфоидную ткань в стенках кишечника (групповые лимфатические фолликулы) (ГЛФ) и в брыжейке (мезентерпальные лимфатические узлы), фагоцитарную систему печени, множество лимфоидных клеток, разбросанных в слизистой, а возможно, и в просвете кишечника, иммуноглобулины, секретируемые локально и поступающие из сыворотки, а также многие неспецифические гуморальные и клеточные факторы, такие как лизосомы, слизь и макрофаги. Постоянная миграция лимфоцитов с движением иммунобластов из узелковой лимфоидной ткани кишечника через лимфу и кровь обратно к слизистой тонкого и толстого кишечника способствует широкому распространению клеток, продуцирующих антитела и Т-бласты, реагирующих с антигенами, находящимися в кишечнике. Таким образом способность для специфических иммунных реакций с антигеном распространена по всему кишечнику, что логически обусловлено, учитывая способность передвигаться и репродуктивные возможности многих энтеропатогенных микроорганизмов.

УЗЕЛКОВАЯ ЛИМФОИДНАЯ ТКАНЬ

Групповые лимфатические фолликулы хорошо видны невооруженным глазом в форме узелков, вкрапленных в гладкую поверхность слизистой кишечника. На гистологических срезах ГЛФ выглядят как скопления многочисленных узелков из больших лимфоцитов, соединенных прослойками малых лимфоцитов и покрытых эпителием. Исследования характера лимфоцитов в этой ткани показали, что, как и в лимфатических узлах и в селезенке, в ГЛФ имеются отдельные зоны, состоящие из Т- и В-клеток, а межузелковые зоны и субэпителиальные пространства богаты Т-клетками [Parrott, Ferguson, 1974; Parrott, 1976]. Лимфоидные узелки покрыты специализированным цилиндрическим эпителием, в котором немного или совсем отсутствуют энтероциты с анндофильными гранулами (ЭАГ) и бокаловидные клетки, но имеется много специализированных М-клеток (микроскладчатых клеток), а также энтероцитов (рис. 3). [Owen, Jones, 1974]. Внутри этой сравнительно «бедной» части эпителия М-клетки расположены идеально с точки зрения их основной функции абсорбции антигена и передачи его лимфоцитам [Owen, 1977].

Единичные лимфоидные клетки слизистой

В слизистой желудочно-кишечного тракта рассеяно множество отдельных лимфоидных клеток, они находятся как в собственной пластине, так и внутриэпителиально. Максимальная плотность этих клеток обнаруживается в тонком кишечнике и их сравнительно немного в слизистой толстого кишечника и желудка.

Клетки включают малые, средние и большие лимфоциты, плазматические клетки всех пяти классов иммуноглобулинов, мононуклеарные фагоциты, эозинофилы, тучные клетки и единичные полиморфно-ядерные лейкоциты. Большинство внутриэпителиальных клеток являются лимфоцитами, но все типы клеток, упомянутые выше, могут быть представлены в собственной пластине.

Внутриэпителиальные лимфоциты

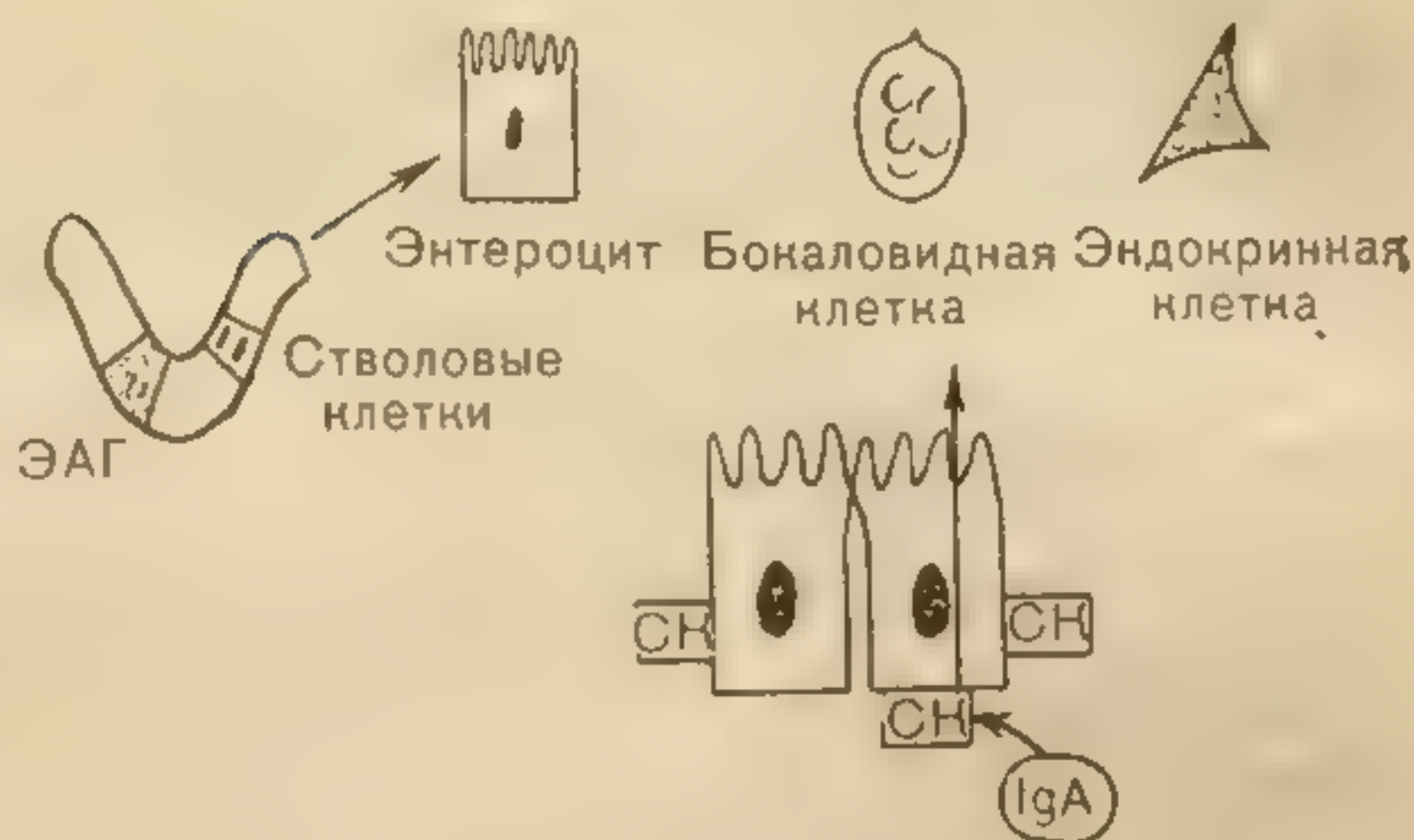
В последние годы возник чрезвычайный интерес к происхождению лимфоцитов слизистой [Ferguson, 1977a].

Часть внутриэпителиальных (ВЭ) лимфоцитов у животных содержат небольшие гранулы, которые напоминают таковые тучных клеток, но меньше по размеру [Guy-Grand et al., 1978]. Используя такие методы исследования, как флуоресцентные и метки с применением пероксидазы с анти-Т-клеточной сывороткой, было установлено, что большинство ВЭ лимфоцитов относятся к Т-клеткам [Selby et al., 1981b]. В последнем исследовании распределения Т-клеток кишечника по подклассам было показано, что большинство лимфоцитов у человека относятся к «ОКТ8 положительным». Это означает, что они окрашиваются антисывороткой, которая окрашивает также цитотоксическую/супрессорную подгруппу Т-клеток периферической крови [Selby et al., 1981a]. На основании исследований на крысах и мышах, получены предварительные данные, свидетельствующие о том, что ВЭ лимфоциты являются неоднородной популяцией клеток и гранулированные ВЭ лимфоциты могут отличаться, обладая свойствами маркеров на их клеточной поверхности.

Плазматические клетки собственной пластины

Плазматические клетки плотно окружают крипты и сравнительно реже обнаруживаются в ворсинках собственной пластины. Пропорция плазматических клеток, содержащих иммуноглобулины А,

Эпителиальные клетки слизистой тонкого кишечника



Эпителиальные клетки купола ГЛФ.

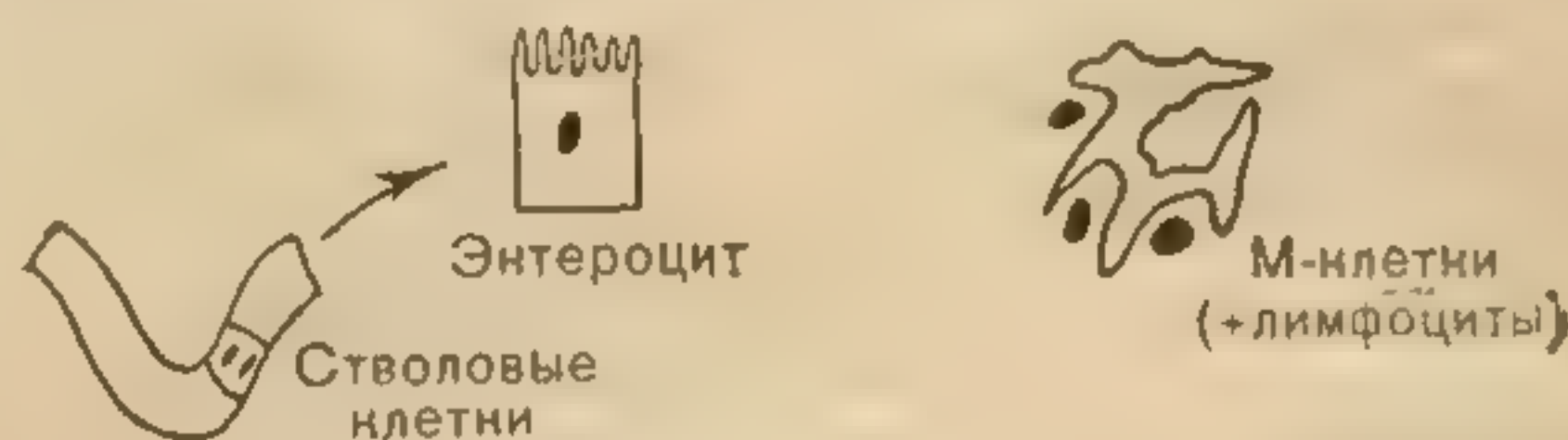


Рис. 3. Типы клеток слизистой тонкого кишечника.

На ворсинках энтероциты, бокаловидные клетки, энтероциты с ацидофильными гранулами (ЭАГ), а возможно и эндокринные клетки продуцируются путем митоза в кишечных криптах. Энтероциты эпителия купола групповых лимфатических фолликулов (ГЛФ) также происходят из стволовых клеток прилежащих крипт. Источник М-клеток неизвестен. СК — секреторный компонент.

М и G (IgA, IgM и IgG), в неизмененном тонком кишечнике человека приблизительно составляет 82, 16 и 2% соответственно, а при воспалительной патологии кишечника их количество и пропорциональные соотношения чрезвычайно варьируют [Brandtzaeg, Baklien, 1976].

Тучные клетки

Тучные клетки в слизистой здорового тонкого кишечника могут быть определены при использовании соответствующей методики фиксации и окрашивания [Strobel et al., 1981]. Эти тучные клетки по их способности фиксировать красящие вещества, а возможно и по их функции, отличаются от тучных клеток соединительной ткани. Даже в нормальной ткани иногда наблюдаются внутриэпителиальные тучные клетки или эозинофилы.

Клетки иммуноглобулина E (IgE)

Клетки в слизистой кишечника, которые окрашиваются антисывороткой против IgE, стали предметом некоторых разногласий. В некоторых более ранних исследованиях, видимо, была использована антисыворотка, которая была не полностью специфична только для IgE, а поэтому их можно не принимать во внимание. В настоящее время осталось мало сомнений в том, что некоторые из IgE-красящихся клеток являются действительно плазматическими клетками, хотя из исследований, проводившихся на крысах, следуют выводы о том, что тучные клетки слизистой содержат IgE [Mayrhofer, 1977]. Несмотря на эти оговорки, результаты последних работ Rosekrans и его сотрудников убедительны и они позволяют предположить, что у некоторых больных с аллергией желудочно-кишечного тракта или пищевой аллергией повышается количество IgE-содержащих клеток в слизистой [Rosekrans et al., 1980a, b]. Поскольку количество клеток с IgE в слизистой здоровых людей, очевидно, чрезвычайно невелико, то определение этих клеток потенциально может служить методом диагностики кишечной аллергии и эта интересная работа из Голландии должна получить дальнейшее подтверждение.

Миграция кишечных лимфоцитов

Малые Т- и В-лимфоциты покидают кровоток в области посткапиллярных венул в ГЛФ и направляются к Т- и В-зонам в этой ткани так же, как это происходит в другой дифференцированной лимфоидной ткани [Parrott, 1977]. Путь следования больших Т- и В-лимфоцитов (иммунобластов) из лимфы, проникающей в ГЛФ и мезентериальные лимфатические узлы, совершенно иной. На основании исследований на животных получены убедительные данные о том, что эти клетки возвращаются обратно к слизистой желудочно-кишечного тракта [Husband, Gowans, 1978; Guy-Grand

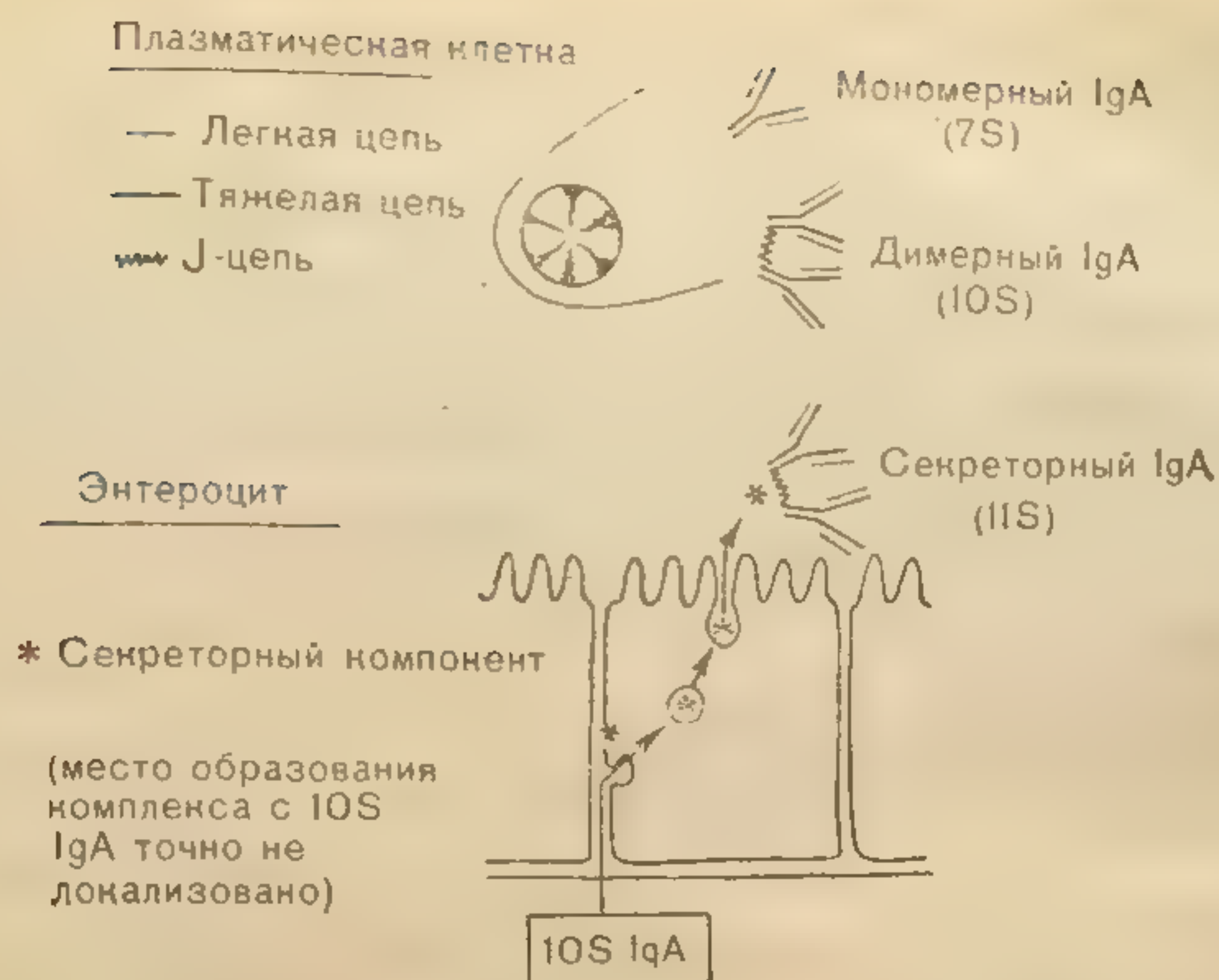


Рис. 4. Компоненты секреторных молекул IgA.

Мономерный IgA состоит из двух легких и двух тяжелых цепей; в димерном IgA две 7S единицы соединены J-цепью, также синтезируемой в плазмодите. Секреторный компонент дополняет 10S IgA по мере того, как он проходит через эпителиальные клетки.

et al., 1978]. Эта способность иммунобластов «разыскивать» кишечник не является антигеноспецифической, так как эти клетки могут передвигаться по направлению к кусочкам кишечника от новорожденных животных и к трансплантированным участкам кишечника, никогда не контактировавшего с пищевыми или бактериальными антигенами. Они мигрируют также в направлении лимфатической ткани других слизистых, таких как слизистая бронхов и молочной железы.

Иммуноглобулин А (IgA)

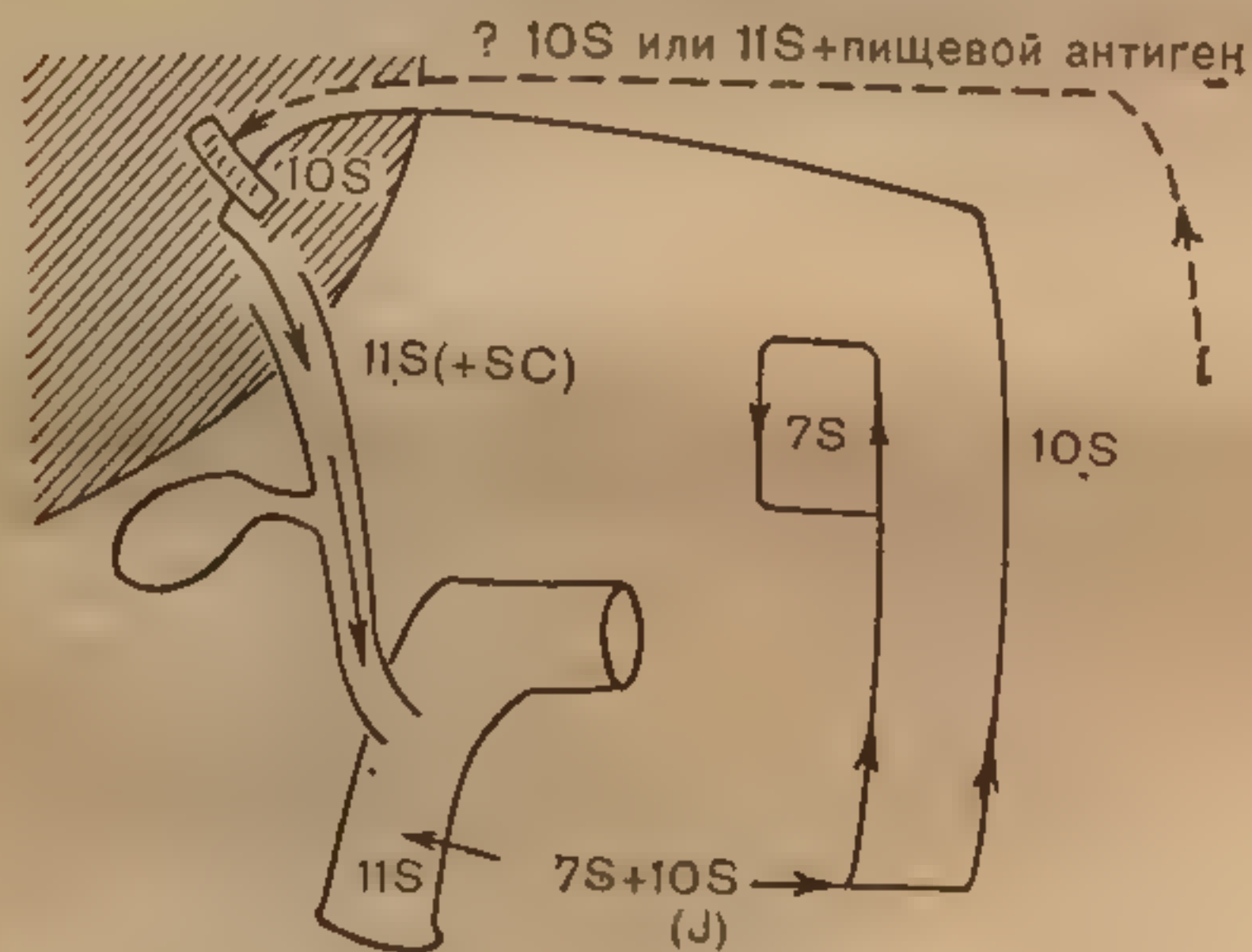
Секреты кишечника богаты IgA, а также содержат небольшие количества IgM и IgG. Эти иммуноглобулины главным образом поступают из плазматических клеток, находящихся в слизистой, хотя некоторое количество дополняется и из сыворотки. Структура секретируемой молекулы IgA в настоящее время точно установлена (рис. 4). В разных тканях и секретах молекула может быть представлена 7S-мономером, 10S-димером или 11S-димером, связанным с секретирующим компонентом. Функциональное значение IgA в просвете кишечника до сего времени не определено [Bazin, 1976]. Этот иммуноглобулин действует как эффективное агглютинирующее антитело и он может ограничивать рост бактерий, блокируя адгезию бактерий к поверхности слизистой. IgA антитела могут также связывать и нейтрализовать токсины и инактивировать вирусы. Однако наличие IgA не является жизненно важным, так как многие индивидуумы с дефицитом IgA в целом не имеют отклонений и у них отсутствует повышенная чувствительность к инфекционным и другим заболеваниям. Не-

большое количество больных с дефицитом IgA, которые страдают от инфицирования многими микроорганизмами, как позднее выяснилось, имели дефицит одного из иммуноглобулинов G, а именно IgG2 [Oxelius et al., 1981].

В связи с обсуждаемой здесь проблемой интересно упомянуть утверждение некоторых исследователей, что функцией IgA является блокирование антител при реакциях кишечника повышенной чувствительности, а также снижение процесса поступления больших молекул через слизистую кишечника [Walker, Isselbacher, 1977; Stokes et al., 1975].

IgA и печень

В последние годы были сделаны интересные наблюдения при исследовании на крысах и некоторых других видах животных (рис. 5). Димерный IgA 10S без секреторного компонента, как оказалось, избирательно переносится через клетки паренхимы печени из крови в желчь [Lemaitre-Coelho et al., 1978; Orlans et al., 1978]. Мономерный IgA и 11S IgA не пакапливаются в желчи. При использовании динитрофенола (ДНФ) для повышения титра антител образованные комплексы анти-ДНФ IgA с антигеном тоже подвергаются транспорту в желчь мышей [Russel et al., 1981]. Ясно, что такой механизм представляет собой идеальный путь для удаления пищи, содержащей иммунные комплексы, из кровотока и иногда также может служить для доставки антигена к лимфатической ткани в тощей кишке, усиливая индукцию нормального



(только 1% от введенного внутривенно димерного IgA обнаруживается в желчи у человека)

Рис. 5. Связь между IgA и печенью. 7S IgA остается в кровотоке; 10S IgA у некоторых видов животных может выводиться из крови гепатоцитами и выделяться в желчь в виде 11S IgA. Комплексы IgA и пищевых антигенов также могут устраняться из крови через печень (см. текст).

ного IgA иммунного ответа. К сожалению, это явление наблюдается у всех видов. В сообщении Dooley с соавт. (1981) приведены данные исследований у человека. Были приготовлены $[^{125}\text{I}]$ - и $[^{131}\text{I}]$ -меченные димерный и мономерный IgA. У крыс до 32% от введенного внутривенно димерного IgA и 4% мономерного IgA было выделено из желчи. У четырех больных в желчи находилось менее 1% димерного IgA. Поэтому, по-видимому, маловероятно, что печень представляет собой важный

путь удаления IgA из сыворотки человека, хотя желательно бы-
ло бы иметь данные по исследованию физиологически встречаю-
щегося IgA, а не миеомного протеина.

Иммуноглобулины, поступающие из сыворотки

В дополнение к локально синтезируемым иммуноглобулинам су-
щественное значение имеют протеины, поступающие из внутри-
сосудистой и внеклеточной жидкости, которые дополняют собой
запасы иммуноглобулинов в кишечнике. Возможно, существует
множество путей, по которым плазменные протеины могут достичь
просвета кишечника; при заболеваниях, повышающих проницае-
мость слизистой, этот процесс протекает более активно, незави-
симо от того, имеется ли в слизистой или нет изъязвление. Функ-
ции этих плазменных протеинов и их значимость еще предстоит
определить.

ИММУННЫЕ РЕАКЦИИ НА АНТИГЕНЫ, ПОСТУПИВШИЕ В ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЙ ТРАКТ

Антигеном является вещество, которое при попадании в ткани
организма вызывает специфическую иммунную реакцию. Одна
единственная молекула белка может содержать несколько анти-
генных детерминант. Живые организмы содержат сотни различ-
ных антигенов и маленькие молекулы (гаптены) могут тоже

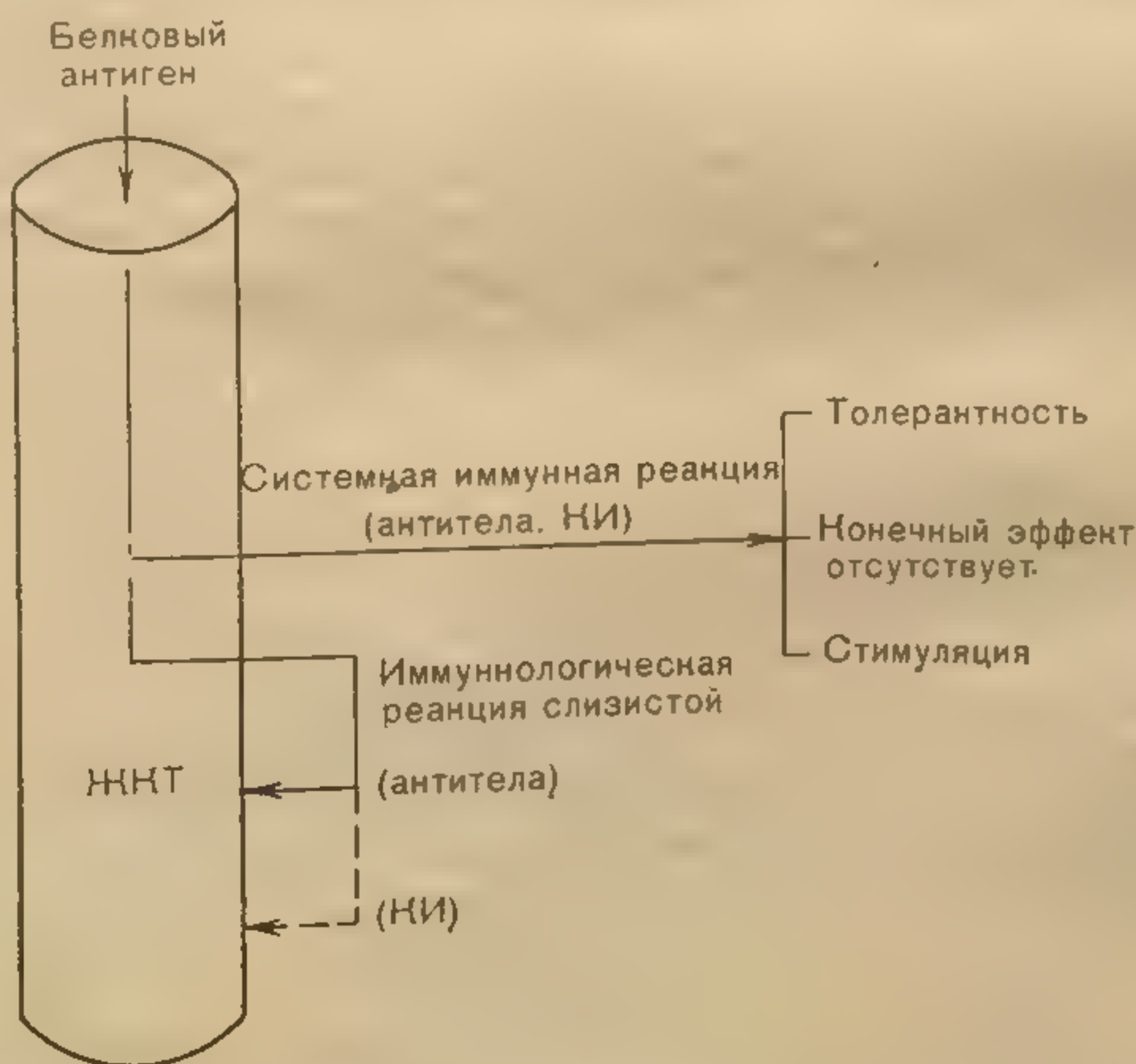


Рис. 6. Спектр системных иммунных реакций и реакций со стороны слизи-
стой, которые могут быть вызваны всасыванием белкового антигена.
НИ — клеточный иммунитет, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт.

выступать в качестве стимуляторов в продуцировании антител (иммуногенов), когда связываются с протеин-носителем, таким как сывороточный альбумин. Любой антиген может вызвать несколько типов иммунных реакций, которые не исключают друг друга. В случае антигена, поступающего через кишечник, включаются как системная иммунная реакция, так и иммунная реакция слизистой оболочки (рис. 6), при этом может возникнуть либо индукция, либо подавление клеточного или гуморального иммунитета. Важно подчеркнуть различия между активным состоянием иммунной системы, при котором клетки, реагирующие на антиген, и специфические антитела развиваются в ответ на попадание в ткани антигена, и состоянии иммунологической толерантности, которая является специфической иммунной реакцией, которая ведет к подавлению аллергических реакций, если тот же самый антиген повторно попадает в ткани организма. Активные иммунные реакции могут быть легко определены и исследованы количественно как у человека, так и у животных, тогда как феномен иммунологической толерантности на протеины, всосавшиеся в кишечнике, был исследован лишь на мелких лабораторных грызунах.

Путь антигена к тканям

Как индуцирование, так и проявление иммунной реакции происходит вследствие доставки антигена к тканям организма. Небольшое количество антигена может проникать через нормальную слизистую кишечника на различных участках (рис. 7). У неиммунизированных лиц проникновение антигена через эпителий тонкого кишечника вызывает стимулирование одного или нескольких типов иммунных ответов. У индивидуумов, уже иммунизированных, антиген, прошедший через эпителий кишечника, может привести к локальной реакции в желудочно-кишечном тракте или к системной реакции взаимодействия антигена/антитела или антигена/клетки. Следует, однако, подчеркнуть, что пищевые анти-

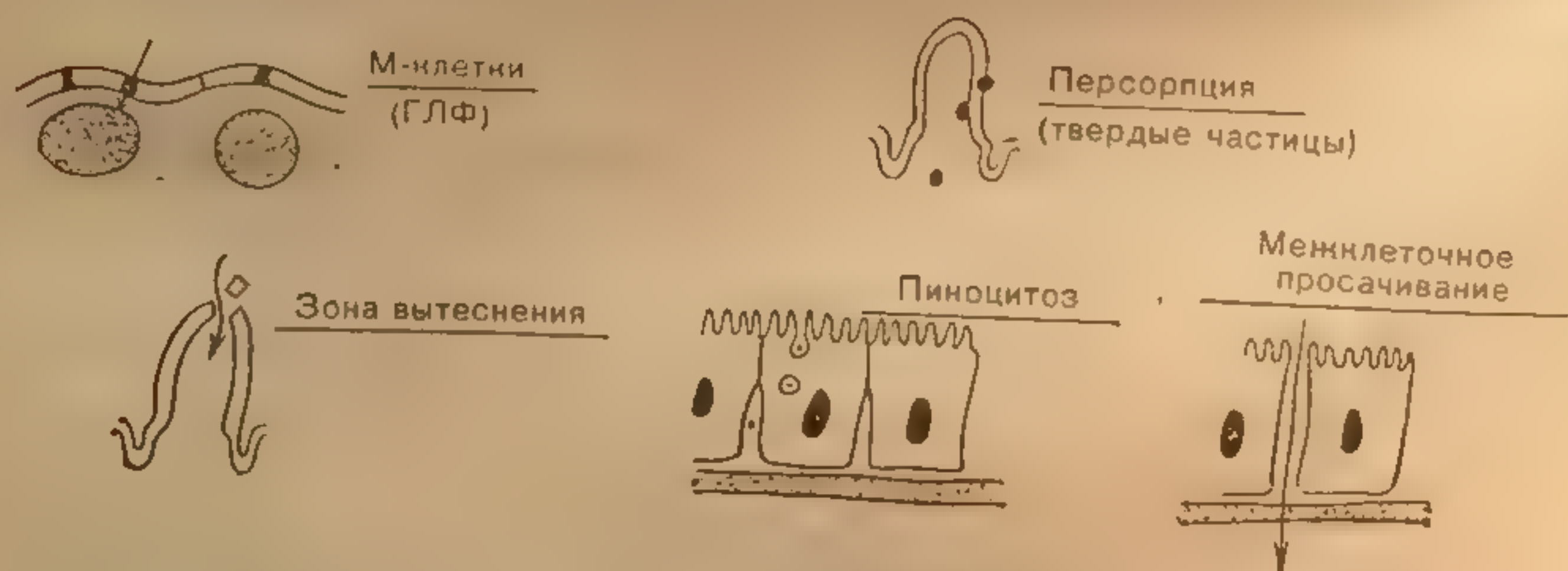


Рис. 7. Несколько путей, по которым антигены могут проникать через эпителий тонкого кишечника.

гены могут также попадать и в кровоток через слизистую носа, рта, респираторного тракта и, возможно, даже через кожу; что даже когда пищевые продукты поступают через кишечник, не исключено, что антигены поступают к нормальной или патологически измененной слизистой через кровоток после их всасывания наряду с прямым контактом при транспорте через эпителий слизистой. До сего времени не установлено, существует ли повышенное поглощение антигена в области ГЛФ у уже иммунизированных больных и у больных с воспалительной реакцией в кишечнике.

Таким образом, доказано, что специализированный эпителий, покрывающий ГЛФ и лимфатические узелки, необходим для доставки антигена к лимфатической ткани кишечника и для индуцирования закономерного иммунного ответа в желудочно-кишечном тракте [Owen, 1977]. Судьба антигенов, которые проходят через барьер слизистой оболочки другими путями, не определена, но вещества, которые проникают в ткани, подвергаются фагоцитозу макрофагами в слизистой или регионарных лимфатических узлах либо достигают печени и поглощаются звездчатыми ретикулоэндотелиоцитами.

Проницаемость при паразитарных инфекциях

В исследованиях на грызунах получены данные о том, что проницаемость молекул-маркеров (пероксидазы из хрена или красителя Эванс голубой) через цилиндрический эпителий тонкого кишечника существенно повышается при гельминтозах [Murray et al., 1971; Nawa, 1979]. Скорее всего основным фактором повышения проницаемости служат сами гельминты, но не исключено также дополнительное воздействие медиаторов IgE/тучных клеток [Ferguson, Miller, 1979]. У крыс с кишечной анафилактической реакцией было доказано повышение проницаемости по отношению к белковой молекуле-маркеру, а после введения животным натрия хромогликата проницаемость снижалась [Byars, Ferraresi, 1976]. Не известно, могут ли антигены, проходящие проницаемую слизистую кишечника, достигать достаточной концентрации и при этом в соответствующем иммунохимическом состоянии, чтобы вызывать IgE, выполняющий функции реагина; но определенно установлено, что антигены, абсорбированные из кишечника, находятся в ряду различных веществ, к которым у больных с аллергией могут продуцироваться антитела IgE — иммунологическая основа патологии с повышенной чувствительностью немедленного типа.

Проницаемость при дефиците IgA

Существовало предположение, что дефицит IgA предрасполагает к пищевой аллергии, так как это сопровождается повышением проницаемости кишечника для протеинов и других пищевых ан-

титенов [Taylor et al., 1973]. Однако важные экспериментальные исследования, относящиеся к данной проблеме, свидетельствуют о том, что у животных реакция с образованием IgE происходит более активно, когда антиген в очень маленьких количествах поступает отдельными порциями [Jarrett, 1977]. По-видимому, больные с дефицитом IgA имеют также недостаточность в иммунорегулирующей системе и изменения функции Т-клеток супрессоров, специфических для IgE, что представляется более логичным объяснением механизма аллергии при дефиците IgA, чем упрощенные теории повышенной проницаемости.

Системные иммунные реакции

Хотя при оральной иммунизации типичным результатом является локальный иммунный ответ со стороны слизистой, существует масса факторов, особенно у детей, при которых на антигены, поступившие энтерально, развивается активный системный иммунный ответ вследствие стимуляции системного иммунитета. У большинства здоровых младенцев и детей старшего возраста обнаруживаются сывороточные антитела к протеинам коровьего молока [Ferguson, 1977; Bahna, Heiner, 1980]. У больных с изъязвлениями или воспалением слизистой кишечника, а также при дефиците IgA в сыворотке обнаруживаются антитела классов IgM и IgG по отношению ко многим пищевым белкам [Ferguson, 1976], хотя эти антитела, как правило, не вызывают локальных иммунных реакций или заболеваний. У больных с хроническими заболеваниями печени наблюдают гиперглобулинемию, которая сочетается с высоким титром сывороточных антител по отношению к энтеробактериям [Triger, Wright, 1973], что может быть следствием неспособности патологически измененной печени к устранению бактериальных антигенов из портального кровотока.

Как обсуждалось ранее, системная иммунизация с продуцированием IgE по отношению к антигенам, поступившим энтерально, встречается у пациентов с атопией, а тип иммунного ответа, т. е. продуцирование специфических к молоку IgE антител или антител других классов иммуноглобулинов, коррелирует с длительностью экспозиции к молоку и с количеством потребления его при развитии аллергии на этот продукт питания [Figer et al., 1981]. При использовании соответствующей схемы иммунизации у крыс можно легко получить циркулирующие антитела IgE в условиях поступления антигена с питанием, и в этих экспериментах наблюдали такое же решающее значение дозы протеинового антигена [Bazin, Platteau, 1976; Jarret et al., 1976].

Иммунологическая толерантность

Более полувека назад стало известно, что поступление антигена может привести к состоянию толерантности, то есть исчезновению системной реакции на антиген [Wells, Osborne, 1911; Chase,

1946]. Индуцирование системной толерантности при скармливании животным пищи, содержащей антиген, наблюдали в отношении обоих отделов иммунной системы, как гуморального, так и клеточного [Vaz et al., 1977; Richman et al., 1978; Mowat et al., 1982].

Механизм, по которому такая толерантность возникает и поддерживается полностью, не разгадан. Среди предполагаемых объяснений — циркуляция комплексов антигена с антителом [André et al., 1975], поглощение антигена печенью [Thomas et al., 1973], циркуляция сывороточных факторов [Kagnoff, 1980] и активация клеток-супрессоров в лимфоидной ткани кишечника [Richman et al., 1978; Ngan, Kind, 1978; Mowat, Ferguson, 1981b]. Возможно, что существует не один механизм супрессии или толерантности для обеспечения функции этого жизненно важного защитного гомеостатического процесса, происходящего в кишечнике. Все заболевания, обусловленные пищевой аллергией, в том числе и атопия, могут рассматриваться как следствие дефекта в этом защитном механизме.

Иммунные ответы слизистой

Секретируемые антитела

Продуцирование секретируемых антител, их титр и класс иммуноглобулинов чрезвычайно отличаются при использовании антигенов внутрь и системно. Шестдесят лет назад Davis (1922) сообщал о присутствии в кале больных с бактериемией антител, которых не могли обнаружить в крови. Важная роль антител IgA в группе секретируемых была признана только в 1960-х годах [Tomasi et al., 1965], а последующие исследования, проведенные на многих видах животных с применением самых различных микробных антигенов, подтвердили, что через несколько дней после энтеральной иммунизации развивается ответная реакция секретируемых антител, главным образом из класса IgA и в меньшей степени IgM [Bazin, 1976; McClelland, 1979]. Антитела по отношению к пищевым продуктам могут регулярно обнаруживаться в секрете верхних отделов кишечника детей и взрослых [Ferguson, Carswell, 1972; Ferguson, 1976].

Клеточный иммунитет слизистой кишечника

В отличие от системы секретируемых антител кишечника клеточный иммунитет (КИ) кишечника плохо изучен, частично это объясняется тем, что методы количественного определения КИ в лимфоидной ткани кишечника были разработаны только в последние годы. На основании экспериментов на мышах, проводившихся в последние годы, стало ясно, что определенные проявления кишечной патологии — скорость продуцирования клеток в криптах и число внутриэпителиальных лимфоцитов — могут слу-

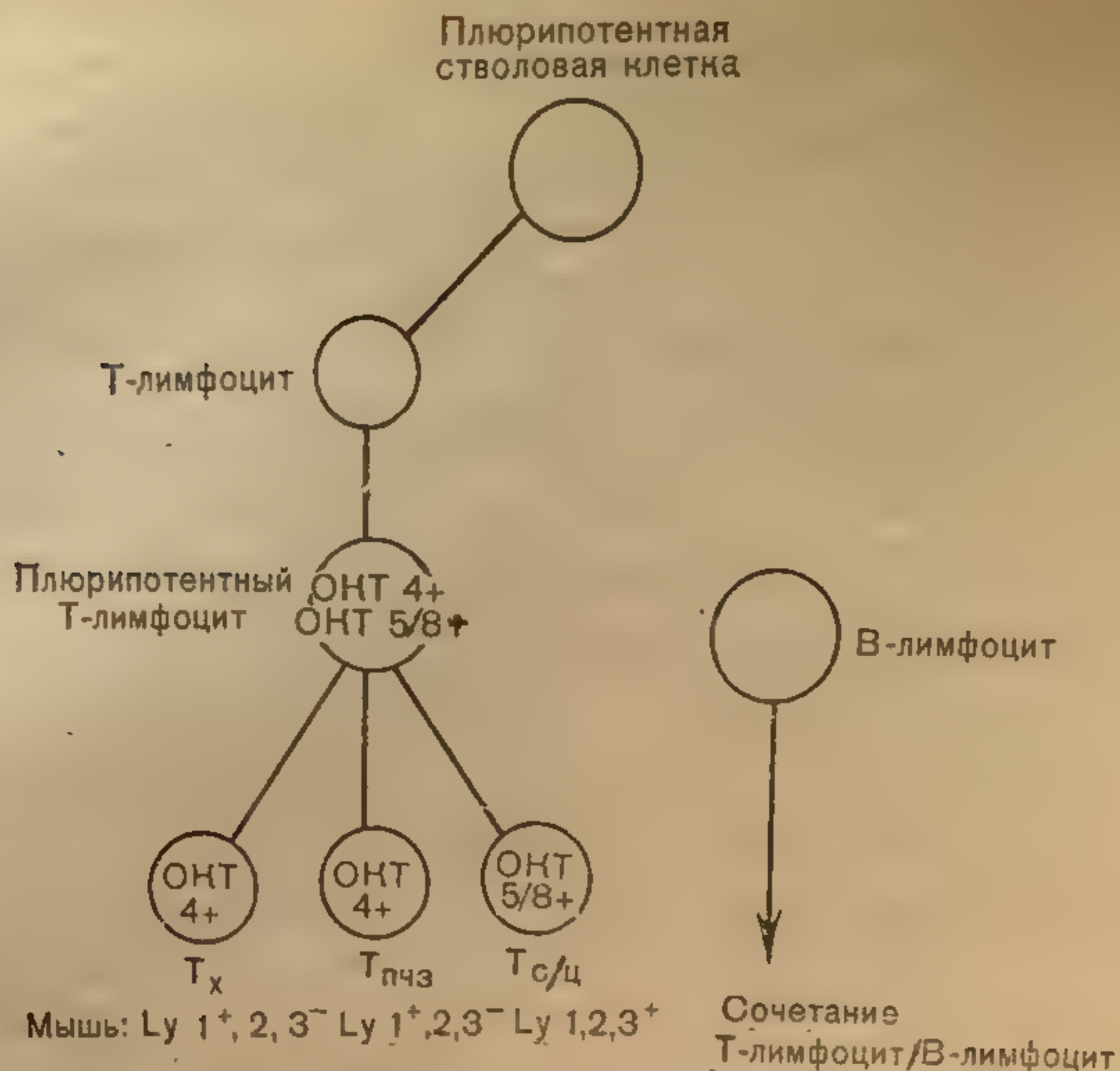


Рис. 8. Схематическое изображение развития Т-клеток из недифференцированной стволовой клетки системы кроветворения.

Маркеры на поверхности клеток человека взяты из ОКТ-системы моноклональных антител и классификация лимфоцитов эквивалентна для лимфоцитов мыши. Т_x — Т-клетки хелперы; Т_{пчз} — Т-клетки повышенной чувствительности замедленного типа; Т_{с/ц} — Т-клетки супрессоры/цитотоксические клетки. Рецепторы на поверхности клеток идентифицированы с помощью моноклональных антител из ОКТ-системы у человека и системы лимфоцитов у мыши.

жить в качестве объективных индикаторов повышенной чувствительности замедленного типа в слизистой кишечника [Mowat, Ferguson, 1981a, 1982a] и что тест ингибирования миграции лейкоцитов при исследовании на материале мезентериальных лимфатических узлов также можно использовать для определения КИ лимфоидной ткани кишечника [Mowat, Ferguson, 1982b]. Однако в клинических условиях существует лишь одно косвенное доказательство наличия сенсibilизированных лимфоцитов в слизистой кишечника, основанное на результатах в условиях краткосрочных наблюдений в органной культуре [Ferguson et al., 1975].

Очевидно, слизистая оболочка кишечника не отвечает КИ, когда здоровые люди получают безвредные антигены. Тем не менее КИ слизистой оболочки может выполнять роль дополнительного фактора при некоторых синдромах мальабсорбции различного генеза [Ferguson, 1978]. Энтеропатия у больных с иммунодефицитным состоянием и мальабсорбцией может возникать как вследствие аутоиммунного процесса, так и вследствие локального иммунного ответа на паразитарную инвазию, например, при лямблиозе. В настоящее время имеются данные, что КИ слизистой оболочки кишечника на пищевой антиген является наиболее вероятной

причиной повреждения кишечника при целиакии, при энтеропатии, обусловленной непереносимостью коровьего молока, а возможно, и в случае других форм пищевой аллергии, например, при аллергии на сою. Локальная иммунная реакция на пищу может отягощать мальабсорбцию у некоторых младенцев с упорной диареей. Ясно, что при таких заболеваниях патогенез скорее заключается в индуцировании КИ, а не возникновении толерантности при поступлении антигена с пищей.

Решающая иммунорегуляторная роль Т-клеток

Т-лимфоциты происходят из общего ствола недифференцированных клеток гематopoэтической системы, их созревание и дифференцировка происходят в вилочковой железе и частично зависят от наличия антигена, который может быть доставлен, например, макрофагами. Т-клетки периферической крови и лимфы отличаются по их функции и состоят из Т-клеток-хелперов (helper — помощник) (T_H), Т-клеток-супрессоров цитотоксических ($T_{C/Ц}$) и Т-клеток гиперчувствительности замедленного типа ($T_{ГЗТ}$). Т-клетки классифицируются в соответствии с их функцией и в настоящее время их можно распознать и идентифицировать бла-

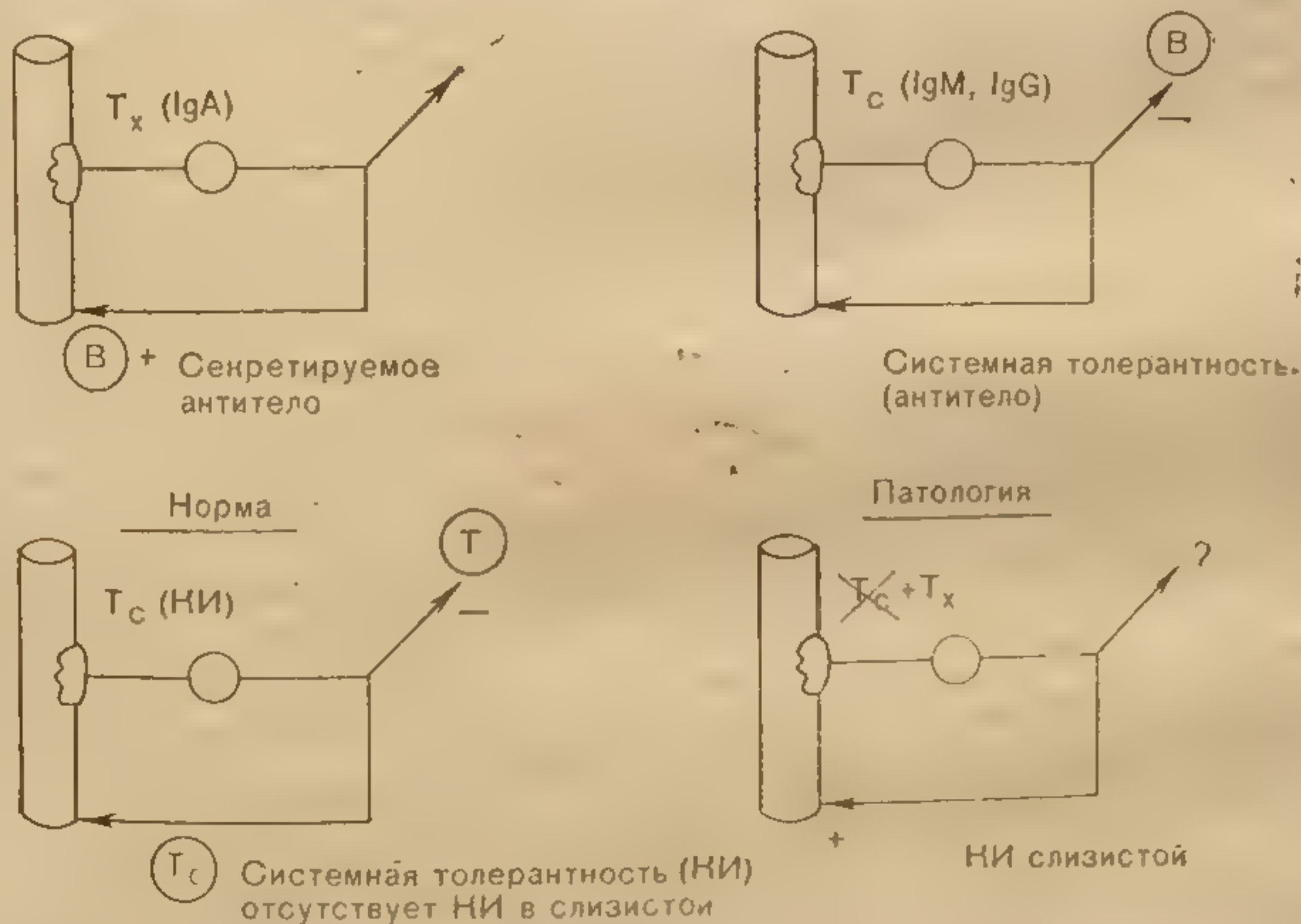


Рис. 9. Предполагаемые пути миграции Т-клеток групповых лимфатических фолликулов после парентерального введения антигена. Вверху слева: активация антигеноспецифических Т_Н-клеток IgA ведет к стимуляции В-лимфоцитов, что в свою очередь сопровождается реакцией слизистой с продуцированием IgA. Вверху справа: одновременно происходит специфическая активация Т_С-клеток по отношению к продуцированию IgG и IgM, что сопровождается специфической системной толерантностью. Внизу слева: в то же время происходит индукция специфических Т_С-клеток, которые подавляют реакции КИ и защищают слизистую кишечника от повреждающего воздействия реакций КИ. Внизу справа: при патологических состояниях, когда не происходит индуцирования Т_С-клеток, появление антигена может сопровождаться индукцией системного КИ и в слизистой кишечника, что ведет к развитию атрофии ворсинок.

годаря наличию маркеров на клеточной поверхности (рис. 8, [Reinherz et al., 1979, 1980].

Различные типы иммунных ответов, которые могут быть реакцией на интэральное применение антигена, объясняются на основе различных типов стимуляции иммунорегуляторных Т-клеток в лимфонной ткани кишечника (рис. 9). Внутри ГЛФ условия для взаимодействия Т-клеток с антигеном оптимальны. ГЛФ содержат предшественники IgA клеток собственной пластины и антиген, который доставлен к Т-клеткам макрофагами внутри организованной лимфонной ткани кишечника, что ведет к индуцированию антигеноспецифических T_H и активации T_S . На основании экспериментов, проведенных на ГЛФ мыши и клетках мезентерального лимфатического узла, было обнаружено существование двойного активирования клеток-хелперов по отношению к системе IgA и супрессорных клеток по отношению к синтезу IgM и IgG [Elson et al., 1979; Richman et al., 1981]. При заболеваниях, а также в эксперименте на животных при использовании циклофосфамида для ингибирования клеток-супрессоров можно наблюдать стимулирование клеточного иммунитета [Mowat, Ferguson, 1981a]. Результаты таких экспериментов на животных настолько постоянны, что могут служить стимулом к изучению иммунорегуляторных Т-клеток как в кишечнике, так и в периферической крови пациентов с воспалительной и аллергической патологией кишечника.

ПРОНИЦАЕМОСТЬ КИШЕЧНИКА ДЛЯ БОЛЬШИХ И МАЛЫХ МОЛЕКУЛ

Термин «проницаемость кишечника» применяется в нескольких смысловых значениях.

Транспорт иммуноглобулинов в период новорожденности

У многих млекопитающих в период вскармливания материнским молоком существует активный транспорт протеинов, особенно иммуноглобулинов через стенку кишечника. Этот процесс является важным путем передачи пассивного иммунитета от матери к младенцу [Brambell, 1970]. В период отнятия от груди происходит быстрое снижение всасывания протеинов через слизистую — феномен «закрытия».

Всасывание макромолекул

У млекопитающих всех возрастов, включая грудных младенцев и взрослого человека, при попадании белка в просвет кишечника, как в условиях организма, так и в экспериментальных условиях при использовании препарата из отрезка кишечника, т. е. *in vitro*, происходит проникновение иммуногенных веществ с большой мо-

лекулярной массой через стенку кишечника. Их можно определить в крови или в лимфе при исследовании в условиях организма либо на серозной поверхности при культивировании кишечника в питательной среде *in vitro*. Не известно, в какой степени этот трансэпителиальный транспортный процесс свершается в области эпителия бляшек ГЛФ Пейера и сколько протеина проникает через эпителий ворсин по пути, представленному на рис. 7. В экспериментах на животных показано, что уровень антигенов в сыворотке после энтерального использования чрезвычайно варьирует, но в некоторых работах показано, что происходит снижение количества антигена, абсорбированного в сегменте кишечника, если животное предварительно было иммунизировано применением внутри исследуемого антигена [Walker et al., 1972; André et al., 1974; Swarbrick et al., 1979]. Возможно, для понимания аллергических реакций на пищу важно, что проникновение макромолекул через стенку кишечника повышается у животных, инфицированных гельминтами либо подвергнутых системной анафилактической реакцией средней тяжести или желудочно-кишечной анафилаксией [Bloch et al., 1979; Roberts et al., 1981].

Распределенное переваривание

Данные большинства экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что от использованного белка всасывается только 0,1—1%. Hemmings и соавт. выявили, что более значительное количество белка из пищи может проникать через слизистую в форме больших молекул. На основании исследований, проведенных на взрослых крысах, они нашли, что до 40% от дозы принятого бычьего гаммаглобулина всасывается в форме крупных молекул с молекулярной массой 20 000—50 000. Авторы утверждают, что тканевые клетки всего организма были наполнены чужеродным протеином пищевого происхождения, который подлежал утилизации в течение длительного периода. Они ввели термин «распределенное переваривание» и высказали предположение, что оно происходит в клетках всего организма, а не только в просвете кишечника [Hemmings, Williams, 1978]. Эти удивительные открытия не были подтверждены работами других исследователей, и похоже, что наблюдения этого коллектива были связаны с тем, что небольшие фрагменты с радиоактивной меткой от молекулы белка экзогенного происхождения связывались с протеинами организма после абсорбции и таким образом имитировалось всасывание макромолекул [Udall et al., 1981].

Персорпция

Еще один феномен, который может вести к индукции иммунологического ответа на пищевую протени, но может и не сопровождаться такой реакцией, — это персорпция, т. е. транспорт твердых частиц пищи и других веществ через или между эпителиальными клетками [Volkheimer, Schultz, 1968; Le Fèvre, Joél, 1977].

Пассивная пенетрация небольших молекул

В противоположность использовавшемуся выше иммунологически соответствующему термину проницаемость многие физиологи изучают активный транспорт более мелких молекул. Клетки цилиндрического эпителия тонкого кишечника плотно прилегают друг к другу и располагаются на внутренней поверхности, скрепляясь посредством специфических комплексов. Многие вещества, в том числе ионы и различные питательные вещества, могут быть активно перенесены через плотноприлегающие тела клеток, и, кроме того, существует путь, позволяющий пассивно проникать молекулам воды, ионам и другим небольшим молекулам, таким как сахара. Этим путем являются заполненные водой поры — существование которых предполагается для обеспечения транспорта через плотные соединения между клетками [Frömter, Diamond, 1972]. Диффузия небольших молекул, таких как тритиевая вода или ксилоза, через эпителий тонкого кишечника тесно связана с размером молекул [Fordtran et al., 1967]. Более крупные молекулы, такие как декстран с радиусом 1,25 нм, тоже проникают через слизистую тонкого кишечника, но количество больших пор, пропускающих более крупные молекулы, очевидно, меньше, чем количество маленьких пор [Wheeler et al., 1978]. Не известно, могут ли большие сложные молекулы, такие как молекулы пищевых протеинов, также проникать через большие поры либо они проникают иным путем или несколькими путями.

Клинические исследования проницаемости кишечника

В настоящее время разработаны методы для определения проницаемости кишечника человека для таких молекул, как меченые сахара или декстраны; полученные результаты свидетельствуют о том, что проницаемость слизистой неизменно повышена для таких больших молекул у больных с целиакией [Menzies et al., 1979; Cobden et al., 1980]. Была обнаружена повышенная проницаемость для больших меченых молекул также и у больных с атопической экземой [Jackson et al., 1981]. Исследования, в которых можно было бы определить проницаемость для меченых молекул и белковых антигенов, было бы желательно выполнить как в эксперименте на животных, так и изучить у человека.

Были проведены клинические исследования абсорбции белкового антигена через желудочно-кишечный тракт у здоровых индивидуумов и у больных с атопическими заболеваниями и пищевой аллергией. Всасывание иммунореактивного протеина в кишечнике здоровых младенцев и детей было достоверно исследовано в 20-е годы XX в. [Anderson et al., 1925; Sussman et al., 1928]. В этих ранних исследованиях для демонстрации наличия антигена в сыворотке был использован биологический феномен пассивной кожной анафилактики. Такие методы, как радиоиммунологические, позволяют в настоящее время определять антигены к пищевым протеинам в сыворотке человека с предельной точ-

ностью. В одном из последних исследований в сыворотке трех здоровых индивидуумов был обнаружен β -лактаглобулин в концентрации 0.1—3 нг/мл вскоре после употребления молока [Paganelli, Levinsky, 1980]. В сыворотке 34 из 42 детей, многие из которых страдали мальабсорбцией, был обнаружен яичный протеин овалбумин, максимальная концентрация которого была зарегистрирована через 2 ч после употребления в пищу яиц [Danneus et al., 1979]. Лечение с применением хромогликата натрия не только сопровождалось улучшением состояния у этих детей, но при использовании в пищу яиц после предварительного введения хромогликата натрия снижалась концентрация овалбумина в сыворотке. В настоящее время пока не установлен механизм, по которому этот противоаллергический препарат снижает всасывание антигенов.

Циркулирующие иммунные комплексы

Поскольку большинство здоровых людей имеют в крови невысокий титр циркулирующих антител к пищевым протеинам, то не удивительно, что при использовании чувствительных методов, вскоре после употребления пищи, в крови можно обнаружить иммунные комплексы [Paganelli et al., 1979, 1981]. У двух больных с аллергией на яйца были обнаружены специфические IgE-содержащие комплексы после употребления в пищу аллергена [Brostoff, 1979a]. Применение у этих пациентов, а также у нескольких ранее обследованных больных с циркулирующими иммунными комплексами другого типа, появляющимися после приема пищи, натрия хромогликата внутрь до использования в пищу продукта, содержащего аллерген, сопровождалось облегчением клинических симптомов и снижением количества циркулирующих иммунных комплексов. Левинский показал, что у здоровых лиц иммуноглобулины в иммунном комплексе, образованном на пищевой пигмент, относятся преимущественно к классу A [Levinsky et al., 1981], тогда как у больных с аллергией комплексы могут содержать также IgG и IgE [Brostoff et al., 1979a, b]. Этот факт свидетельствует в пользу значения дефектов в иммунорегуляции как основного механизма, лежащего в основе развития пищевой аллергии. При нормальной иммунологической реакции пищевой аллергии появление на пищевые вещества высокого титра антител из класса IgA сопровождается образованием безвредных комплексов, которые быстро исчезают, но если существует измененный иммунный ответ на пищевой антиген, то дальнейшее употребление пищевого продукта ведет к формированию иммунных комплексов, в которые могут быть вовлечены иммуноглобулины всех классов. Таким образом, может быть спровоцировано развитие того сложного комплекса взаимодействий, который ведет к возникновению воспалительной реакции. Например, связывающие комплексы иммунные комплексы, образованные при избытке антигена, могут быть локализованы в коже и легких и служат пусковым ме-

ханизмом для высвобождения медиаторов сосудистой проницаемости сенсибилизированными антигеноспецифическим IgE тучными клетками. При активации компонента высвобождаются факторы хемотаксиса, которые привлекают нейтрофилы и мононуклеарные фагоциты, которые усиливают воспалительную реакцию, высвобождая протеолитические ферменты [Levinsky et al., 1981].

ВЛИЯНИЕ ЛОКАЛЬНЫХ ИММУННЫХ РЕАКЦИЙ НА СТРУКТУРУ И ФУНКЦИЮ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Существует достаточно доказательств, свидетельствующих о том, что патологические иммунологические реакции в желудочно-кишечном тракте приводят к изменению его структуры и функции и поэтому провоцируют развитие патологии или ухудшают течение заболеваний. Некоторые формы патологии, для которых хорошо документированы факты, свидетельствующие об аллергическом процессе, будут рассматриваться в других главах данной книги и поэтому в этом разделе не обсуждаются. Однако следует подчеркнуть некоторые общие моменты, касающиеся морфологии слизистой кишечника и функциональных изменений системы пищеварения.

Реакции повышенной чувствительности слизистой кишечника

Иммунные реакции могут вызывать повреждение тканей или заболевания либо как неизбежный побочный эффект защитной функции, либо как первичный патологический процесс. Термин «повышенная чувствительность» часто используется для описания этого процесса как состояния, возникающего у ранее иммунизированного животного или индивидуума вследствие повреждения тканей при иммунной реакции, развивающейся на вновь поступившую порцию антигена. Повышенная чувствительность может быть опосредована через антитела или через клетки и каждая реакция запускается одним или более факторами иммунологической системы. Повреждение тканей возникает под влиянием растворимых факторов, активированных полиморфно-ядерных лейкоцитов или макрофагов либо вследствие прямых мембранных эффектов между иммунной клеткой и антигеном на поверхности другой клетки. Различные типы повышенной чувствительности не исключают друг друга, и, поскольку время их развития варьирует в соответствии с типом и зависит от антигена, они могут развиваться все сразу или последовательно.

Влияние иммунных реакций, обусловленных как гуморальными, так и клеточными факторами иммунитета, на гистопатологические процессы слизистой кишечника было изучено как в от-

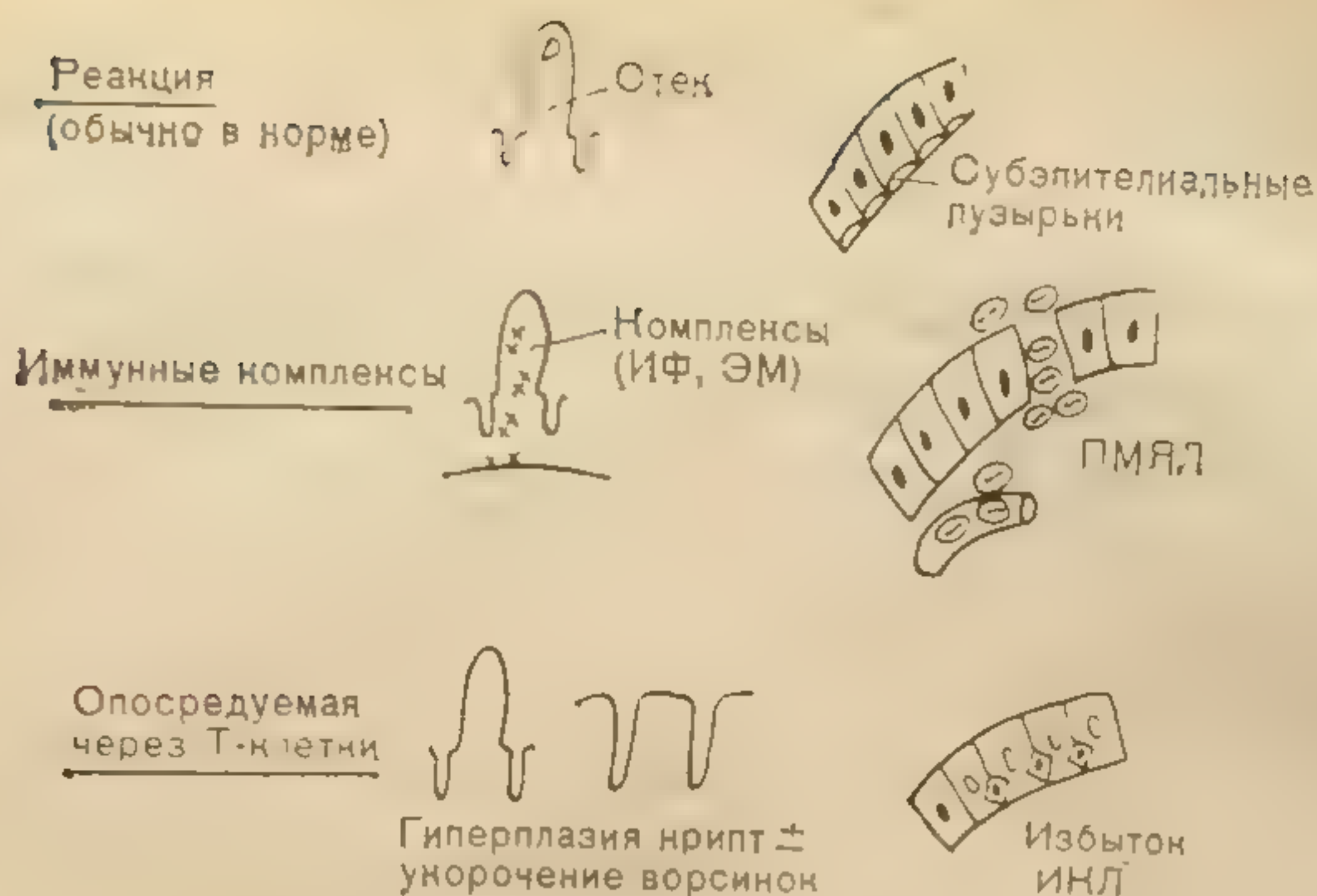


Рис. 10. Гистопатологические изменения при экспериментальной повышенной чувствительности в тонком кишечнике.

ИФ — иммунофлюоресценция; ЭМ — электронная микроскопия; ПМЯЛ — полиморфно-ядерные лейкоциты; ИКЛ — иммунокомпетентные лейкоциты.

ношении тонкого, так и толстого кишечника. Исследования проводились главным образом на экспериментальных животных, но существуют, правда ограниченные, и клинические наблюдения, подтверждающие результаты работ, проведенных на животных. Подробные данные со ссылками на литературу широко опубликованы [Ferguson, Mowat, 1980; Ferguson, 1981a; Earnshaw et al., 1982]. На рис. 10 представлена общая картина гистопатологических изменений, которая возникает при реакциях повышенной чувствительности, опосредуемой через реагены, иммунные комплексы и Т-клетки.

Реагиновая повышенная чувствительность

В целом повышенная чувствительность, протекающая с участием реагинов, не вызывает каких-либо изменений в кишечной гистопатологии, и сообщения более ранних работ о дегрануляции тучных клеток не были подтверждены. Однако при этом повышается проницаемость для больших молекул (см. выше) и очень вероятно, что воспалительная реакция, которая сопутствует такой ситуации, создает благоприятные условия для дальнейшего развития повышенной чувствительности других типов с вовлечением комплексов антигена с антителом на поверхности клеток.

Повышенная чувствительность, обусловленная иммунными комплексами

Чувствительность такого типа может индуцироваться как при введении антигена в просвет кишечника, так и при внутривенном введении иммунных комплексов. В целом это приводит к ин-

фильтрации тканей нейтрофилами и откладыванию иммунных комплексов без существенных изменений в морфологии слизистой.

Повышенная чувствительность, опосредуемая через Т-клетки

Повышенная чувствительность этого типа, как показано на нескольких моделях на животных, способна воспроизводить стимуляцию митоза в кишечных криптах, как отражение энтеропатии. Возможно, что такой эффект достигается благодаря воздействию на адгезию энтероцитов друг к другу и к базальной мембране, а также благодаря восстановлению и активированию лимфоидных клеток в слизистой. Как обсуждалось ранее, локальные опосредуемые через клетки иммунные реакции, вероятно, усиливают кишечную патологию и мальабсорбцию при которых хронических синдромах мальабсорбции, в том числе целиакии и энтеропатии вследствие чувствительности к молочному белку.

Клинические методы исследования повышенной чувствительности кишечника

Клинические исследования иммунитета, связанного с лимфоидной тканью кишечника, касаются главным образом исследований клеток при биопсии слизистой. Сравнивая результаты биопсий, взятых в разное время, можно получить некоторую информацию по динамике изменений слизистой в период побочной реакции, например, при иммунных реакциях, связанных с пищей. В частности, серийные исследования слизистой кишечника (проницаемости, морфологии и т. д.), сделанные после экспозиции к антигену, или в динамике в период соблюдения диеты, или в период медикаментозного лечения, могут дать полезную информацию. В случае повышенной чувствительности немедленного типа в препаратах, взятых для биопсии вскоре после экспозиции к антигену, обнаруживаются признаки отека или эозинофильной инфильтрации, а клинически у больного развиваются анафилактические реакции, кожные сыпи или затруднение дыхания. Если предполагается механизм, обусловленный иммунными комплексами, то их можно обнаружить в тканях, где наблюдают нейтрофильную инфильтрацию; также могут возникать изменения системного характера, такие как лихорадка, боли в животе, падение титра компонента в сыворотке и появление сывороточных иммунных комплексов.

Данные, свидетельствующие о клеточном механизме локального характера, клинически получить труднее, но можно сделать предположения на основании изменений гистологии, таких как сглаживание слизистой и инфильтрация ее лимфоцитами через 1—2 сут после экспозиции к антигену.

Двигательная активность желудочно-кишечного тракта

Нормальная двигательная активность желудочно-кишечного тракта необходима для полноценного функционирования кишечника во всех аспектах его физиологии. Отклонения от нормальной активности, или отклонения в реакции на нормальную двигательную активность, могут сопровождаться появлением широкого диапазона симптомов, относящихся к желудочно-кишечному тракту, и часто их связывают с потребляемой пищей. Функция пищевода заключается просто в доставке пищи из рта в желудок, но полноценное функционирование нижнего сфинктера пищевода необходимо для предупреждения рефлюкса желудочного содержимого обратно в пищевод. Регулярные сокращения антральной части желудка постоянно выбрасывают частично переваренную пищу в тонкий кишечник, в котором благодаря перистальтике происходит сегментирование и продвижение содержимого. Объем и физико-химический состав содержимого тонкого кишечника варьируют очень широко, большое количество воды и электролитов секретруется и абсорбируется через слизистую даже у здоровых людей. На протяжении толстого кишечника с участием метаболизма бактерий, в частности в слепой кишке, образуются газы, и после медленного продвижения через дистальный отдел толстого кишечника содержимое его частично осушается и задерживается и таким образом может быть осуществлен контроль частоты дефекации.

Проведенные экспериментальные и клинические исследования показали, что локальные иммунологические реакции, несомненно, влияют на двигательную активность желудочно-кишечного тракта. Местные реакции повышенной чувствительности немедленного типа были воспроизведены путем переноса сыворотки, содержащей реагены, в слизистую тонкого или толстого кишечника с последующей через несколько дней экспозицией к антигену [Gray et al., 1940; Gray, Walzer, 1938; Walzer et al., 1938]. Такая методика эксперимента давала возможность наблюдать спазм препилорической и пилорической части, повышенную перистальтику тонкого и толстого кишечника, отек с повышением секреции слизи и спазмы в области прямой кишки. Разумеется, во многих случаях с полностью установленной быстро развивающейся аллергической реакцией на продукты питания у больных появляются тошнота, рвота, боли в животе и диарея. Некоторые симптомы так называемого «специфического адаптивного синдрома» [Mackarness, 1976] обусловлены реакцией желудочно-кишечного тракта и напоминают таковые при пищевых аллергических реакциях у сенситивизированных больных. Тем не менее требуется большая осторожность при экстраполяции результатов, полученных при исследовании больных с пищевой аллергией, на большое число пациентов среди населения в целом, у которых имеются симптомы измененной двигательной активности желудочно-кишечного

тракта. В большинстве случаев эти симптомы являются следствием синдрома раздражения кишечника, патологии, для которой наличие аллергического компонента не доказано.

Распространенность синдрома раздражения кишечника

Синдром раздражения кишечника впервые был выделен в форме симптомокомплекса у больных, которые обращались к гастроэнтерологу с жалобами на боли в животе и/или изменения характера стула. В процессе дальнейшего клинического обследования стало очевидным, что такие больные могут иметь симптомы, обусловленные нарушениями двигательной активности любого отдела желудочно-кишечного тракта, например, вздутие живота, боли в желудке, тошнота, боли в верхнем отделе живота без изъязвления, коликообразные боли в области пупка, боли по ходу толстого кишечника, метеоризм, поносы или запоры. Нами установлено, что третьей части больных, поступающих в специализированную гастроэнтерологическую клинику, был поставлен окончательный диагноз: синдром раздражения кишечника [Ferguson et al., 1977].

В последнее время было обнаружено, что симптомы изменений в двигательной активности кишечника, сходные с теми, которые характерны для синдрома раздражения кишечника, часто встречаются у несомненно здоровых людей. На основании исследования, проведенного Thompson и Heaton (1980), одна третья часть из 301 здоровых человек имели симптомы, которые укладывались в четыре клинически различные функциональные кишечные синдромы. Очень часто отмечали боли в животе, чувство неполной эвакуации после дефекации, внезапные позывы, твердость каловых масс, водянистый стул, потужные усилия при дефекации, урчание в животе, чувство распирания в животе, изжогу, а также необходимость прибегать к применению слабительных. Типичный для спастического синдрома раздражения кишечника симптомокомплекс встречался в 13,6%, в 7% жалобы не были связаны с дисфункцией толстого кишечника, а главным образом выражались в форме изжоги, еще 3,7% больных имели безболезненные поносы, а в 6% наблюдали безболезненные запоры. Большинство лиц не обращались к врачу. Очевидно, что другие причины, а не симптомы, связанные с изменением двигательной активности кишечника, послужили причиной обращения к врачу за консультацией и врач общего профиля принял решение обследовать пациентов в условиях стационара для подтверждения диагноза нарушений двигательной активности кишечника.

Метеоризм

Некоторые больные, предполагающие, что страдают пищевой аллергией, жалуются на отрыжку газом, вздутие живота и усиленное отхождение газов. Хотя в настоящее время нет данных о том, что иммунологические реакции влияют на образование газа

или его продвижение, имеет смысл закончить главу кратким анализом результатов, полученных в последних исследованиях по вопросам, связанным с газами кишечника (полный обзор представлен [Lewitt и Bond, 1980]). В норме в кишечнике содержится около 100—200 мл газа, тщательные исследования, проведенные у 12 больных, предъявлявших жалобы на метеоризм, боли в животе и вздутие, показали, что у них по сравнению с контрольной группой не было различий ни в составе, ни в скорости образования газов в кишечнике [Lasser et al., 1975]. Однако у пациентов с жалобами на сильные боли в период обследования были выявлены нарушения моторики кишечника и более медленное продвижение газов по сравнению с контрольной группой (40 мин по сравнению с 20 мин). Таким образом, в этой группе больных симптомы были обусловлены скорее нарушениями моторики кишечника в комбинации с повышенной чувствительностью к болевому раздражителю при растяжении, чем увеличением объема газов в кишечнике.

Количество газов, проходящих через прямую кишку, чрезвычайно варьирует индивидуально в пределах от 200 до 2000 мл в день со средней величиной около 600 мл. Это количество образуется благодаря бактериальной ферментации различных субстратов, которые не всосались в тонком кишечнике. Существенные изменения в диете, например, повышенное потребление молока у больных с дефицитом лактазы либо рациона с содержанием бобовых или пшеницы у здоровых лиц, закономерно сопровождаются усилением продукции и эвакуации газа [Lewitt et al., 1976; Steggerda, 1968; Anderson et al., 1981]. Изменения флоры в толстом кишечнике также сопровождаются повышенной продукцией газа, так как микрофлора кишечника не только продуцирует, но и метаболизирует водород и другие газы, а поэтому изменения бактериальной флоры являются наиболее вероятным объяснением сравнительно частых, хотя и временных, симптомов со стороны толстого кишечника у больных, получавших антибиотик широкого спектра.

Разумеется, характер потребляемой пищи, как и в отношении практически всех сторон физиологии кишечника, приводит к изменению ощущений, связанных с пищеварением, а также к изменению ощущений, связанных с перевариванием остатков, рнабельности в характере и количестве непереваренных остатков, образующих каловые массы. Следует подчеркнуть, что чувство дискомфорта и разного рода неприятные ощущения, связанные с пищеварением, часто встречаются у здоровых лиц, и пациентам с нарушениями моторики кишечника рекомендуется питание разнообразное со сравнительно высоким содержанием неперевариваемого остатка.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Anderson A. F., Scloss D. M., Myers C. The intestinal absorption of antigenic protein by normal infants. — Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1925, 23, 180—182.

- Anderson I. H., Levine A. S., Levitt M. D. Incomplete absorption of the carbohydrate in all-purpose wheat flour. — *N. Engl. J. Med.*, 1981, 304, 891—892.
- André C., Heremans J. F., Vaerman J., Cambiaso C. L. A mechanism for the induction of immunological tolerance by antigen feeding: antigen-antibody complexes. — *J. Exp. Med.*, 1975, 142, 1509—1519.
- André C., Lambert R., Bazin H., Heremans J. F. Interference of oral immunization with the intestinal absorption of heterologous albumin. — *Eur. J. Immunol.*, 1974, 4, 701—704.
- Bahna S. L., Heiner D. C. *Allergy to Milk*. Grune and Stratton, New York, 1980, 23—44.
- Bazin H. The secretory antibody system. — In: *Immunological Aspects of the liver and Gastrointestinal Tract* (eds Anne Ferguson, R. N. M. MacSween), 1976, 33—82, MTP Press, Lancaster, 1976.
- Bazin H., Platteau B. Production of circulating reaginic (IgE) antibodies by oral administration of ovalbumin to rats. — *Immunology*, 1976, 30, 679—684.
- Bloch K. L., Bloch D. B., Stearns M., Walker W. A. Intestinal uptake of macromolecules. VI. Uptake of protein antigen in vivo in normal rats and in rats infected with *Nippostrongylus brasiliensis* or subjected to milk systemic anaphylaxis. — *Gastroenterology*, 1979, 77, 1039—1044.
- Brambell F. W. R. The transmission of passive immunity from mother to young. — In: *Frontiers of Biology*, N 18. North Holland, Amsterdam, 1970.
- Brandtzaeg P., Baklien K. Immunohistochemical studies on the formation and epithelial transport of immunoglobulins in normal and diseases human intestinal mucosa. — *Scand. J. Gastroenterol.*, 1976, 11, 1—45.
- Brostoff J., Carini C., Wraith D. G., Johns P. Production of IgE complexes by allergen challenge in atopic patients and the effect of sodium cromoglycate. — *Lancet*, 1979a, 1, 1268—1270.
- Brostoff J., Carini C., Wraith D. C., Paganelli R., Levinsky R. J. Immune complexes in atopy. — In: *The Mast Cell* (eds J. Pepys, Edwards A. M.). Pitman, London, 1979b, 380—393.
- Byars N. E., Ferraresi R. W. Intestinal anaphylaxis in the rat as a model of food allergy. — *Clin. Exp. Immunol.*, 1976, 24, 352—356.
- Chase M. W. Inhibition of experimental drug allergy by prior feeding of the sensitizing agent. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1946, 61, 257—259.
- Cobden I., Rothwell J., Axon A. T. R. Intestinal permeability and screening tests for coeliac disease. — *Gut*, 1980, 21, 512—518.
- Dannaeus A., Inganäs M., Johansson S. G. O., Foucard T. Intestinal uptake of ovalbumin in malabsorption and food allergy in relation to serum IgG antibody and orally administered sodium cromoglycate. — *Clin. Allergy*, 1979, 9, 263—270.
- Davies A. Investigation into the serological properties of dysentery stools. — *Lancet*, 1922, 2, 1009—1012.
- Dooley J. S., Potter B. J., Thomas H. C., Sherlock S. Comparative study of biliary secretion of labelled human dimeric and monomeric IgA in rats and in man. — *Gut*, 1981, 22, A872.
- Earnshaw P., Busuttil A., Ferguson A. Relevance of colonic mucosal inflammation to the aetiology of colorectal cancer. — In: *Recent Results in Cancer Research*, N 83 (ed. W. Duncan), 31—400. Springer-Verlag, Heidelberg, 1982.
- Elson C. O., Heck J. A., Strober W. T-cell regulation of murine IgA-synthesis. — *J. Exp. Med.*, 1979, 149, 632—643.
- Ferguson A. Coeliac disease and gastrointestinal food allergy. — In: *Immunological Aspects of the Liver and Gastrointestinal Tract* (eds Anne Ferguson and R. N. M. MacSween). MTP Press, Lancaster, 1976, 153—202.
- Ferguson A. Intraepithelial lymphocytes of the small intestine. — *Gut*, 1977a, 18, 921—937.
- Ferguson A. Immunogenicity of cow's milk in man. — *La Ricerca*, 1977b, 7, 211—219.
- Ferguson A. Lymphocytes and cell mediated immunity in the small intestine. — In: *Advanced Medicine* (ed. D. Weatherall), 1978. Pitman Medical, Tunbridge Wells, 278—293.

- Ferguson A.* Chronic diarrhoeal disease in older children. — In: *Recent Advances in Paediatrics* (ed. D. Hull). Churchill Livingstone, London, 1981a, 97—136.
- Ferguson A.* Diagnosis and treatment of lactose intolerance. — *Br. Med. J.*, 1981b, 283, 1423—1424.
- Ferguson A., Carswell F.* Precipitins to dietary proteins in the serum and upper intestinal secretions of coeliac children. — *Br. Med. J.*, 1972, 1, 75—77.
- Ferguson A., Miller H. R. P.* Role of the mast cell in the defence against gut parasites. — In: *The Mast Cell* (eds. J. Pepys and A. N. Edwards). Pitman, London, 1979, 159—65.
- Ferguson A., Mowat A. Mc. I.* Immunological mechanisms in the small intestine. — In: *Recent Advances in Gastrointestinal Pathology* (ed. R. Wright). W. B. Saunders, Eastbourne, 1980, 93—103.
- Ferguson A., MacDonald T. T., McClure J. P., Holden R. J.* Cell-mediated immunity to gliadin within the small intestinal mucosa in coeliac disease. — *Lancet*, 1975, 1, 895—897.
- Ferguson A., Sircus W., Eastwood M. A.* Frequency of "Functional" gastrointestinal disorders. — *Lancet*, 1977, 1, 613—614.
- Firer M. A., Hosking C. S., Hill D. J.* Effect of antigen load on development of milk antibodies in infants allergic to milk. — *Br. Med. J.*, 1981, 283—286.
- Fordtran J. S., Rector F. C., Locklear T. W., Ewton M. F.* Water and solute movement in the small intestine of patients with sprue. — *J. Clin. Invest.*, 1967, 46, 287—298.
- Fowkes G., Ferguson A.* Prevalence of self-diagnosed irritable bowel syndrome and cow's milk intolerance in white and non-white doctors. — *Scott. Med. J.*, 1980, 26, 41—44.
- Frömter E., Diamond J.* Route of passive ion permeation in epithelia. — *Nature*; *New Biol.*, 1972, 235, 9—13.
- Gray I., Harten M., Walzer M.* Studies in mucous membrane hypersensitiveness. IV. The allergic reaction in the passively sensitised mucous membranes of the ileum and colon in human. — *Ann. Int. Med.*, 1940, 13, 2050—2056.
- Gray I., Walzer M.* Studies in mucous membrane hypersensitiveness. III. The allergic reaction of the passively sensitised rectal mucous membrane. — *Am. J. Dig. Dis. Nutr.*, 1938, 4, 707—712.
- Guy-Grand D., Griscelli C., Vassali P.* The mouse gut T-lymphocyte, a novel type of T-cell; nature, origin and traffic in normal and graft versus-host conditions. — *J. Exp. Med.*, 1978, 148, 1661—1677.
- Hemmings W. A., Williams E. W.* Transport of large breakdown products of dietary protein through the gut wall. — *Gut*, 1978, 19, 715—723.
- Husband A. J., Gowans J. L.* The origin and antigen-dependent distribution of IgA-containing cells in the intestine. — *J. Exp. Med.*, 1978, 148, 1146—1160.
- Jackson P. G., Lessof M. H., Baker R. W. R., Ferrett J., MacDonald D. M.* Intestinal permeability in patients with eczema and food allergy. — *Lancet*, 1981, 1, 1285—1286.
- Jarrett E. E. E.* Activation of IgE regulatory mechanisms by transmucosal absorption of antigen. — *Lancet*, 1977, 2, 223—225.
- Jarrett E. E. E., Haig D. M., McDougall W., McNulty E.* Rat IgE production. II. Primary and booster reaginic antibody responses following intradermal or oral immunisation. — *Immunology*, 1976, 30, 671—678.
- Kagnoff M. F.* Effects of antigen feeding on intestinal and systemic immune responses. IV. Similarity between the suppressor factor in mice after erythrocyte injection and erythrocyte feeding. — *Gastroenterology*, 1980, 79, 54—61.
- Lasser R. B., Bond J. H., Levitt M. D.* The role of intestinal gas in functional abdominal pain. — *N. Engl. J. Med.*, 1975, 293, 524—526.
- Le Fèvre M. E., Joël D. D.* Intestinal absorption of particulate matter. — *Life Sciences*, 1977, 21, 1403—1408.
- Lemaitre-Coelho I., Jackson G. D. F., Vaerman J. P.* High levels of secretory IgA and free secretory component in the serum of rats with bile duct obstruction. — *J. Exp. Med.*, 1978, 147, 934—939.

- Levinsky R. J., Paganelli R., Robertson D. M., Atherton D. J. Handling of food antigens and their complexes by normal and allergic individuals. — In: *The Immunology of Infant Feeding* (ed. A. W. Wilkinson). Plenum Press, New York, 1981, 23—30.
- Levitt M. D., Lasser R. B., Schwartz J. S., Bond J. H. Studies of a flatulent patient. — *N. Engl. J. Med.*, 1976, 295, 260—262.
- Mackarness R. *Not All In The Mind*, Pan, London, 1976.
- Mayrhofer G. Sites of synthesis and localisation of IgE in rats infected with *Nippostrongylus brasiliensis*. — In: *Ciba Foundation Symposium*, 1977, 40, 155—175.
- McClelland D. B. L. Bacterial and viral infections of the gastrointestinal tract. — In: *Immunology of the Gastrointestinal Tract* (ed. P. Asquith). Churchill Livingstone, Edinburgh, 1979, 214—45.
- Menzies I. S., Laker M. F., Pounder R., Bull J., Heyer S., Wheeler P. G., Creamer B. Abnormal intestinal permeability to sugars in villous atrophy. — *Lancet*, 1979, 2, 1107—1109.
- Mowat A., McI., Ferguson A. Hypersensitivity reactions in the small intestine. 5. Induction of cell mediated immunity to a dietary antigen. — *Clin. Exp. Immunol.*, 1981a, 43, 574—582.
- Mowat A., McI., Ferguson A. Hypersensitivity reactions in the small intestine. 6. Pathogenesis of the graft-versus-host reaction in the small intestinal mucosa. — *Transplantation*, 1981b, 32, 238—243.
- Mowat A., McI., Ferguson A. Intraepithelial lymphocyte count and crypt hyperplasia measure the mucosal component of the graft-versus-host reaction in mouse small intestine. — *Gastroenterology*, 1982a.
- Mowat A., McI., Ferguson A. Migration inhibition of lymph node lymphocytes as an assay for regional cell mediated immunity in the intestinal lymphoid tissues of mice immunised orally with ovalbumin. — *Immunology*, 1982b, (submitted).
- Mowat A., McI., Strobel S., Drummond H. E., Ferguson A. Immunological responses to fed protein antigens in mice. I. Reversal of oral tolerance to ovalbumin by cyclophosphamide. — *Immunology*, 1982, 45, 105—113.
- Murray M., Jarrett W. F., Jennings F. W. Mast cells and macromolecular leak in intestinal immunological reactions. The influence of sex of rats infected with *Nippostrongylus brasiliensis*. — *Immunology*, 1971, 21, 17—31.
- Nawa Y. Increased permeability of gut mucosa in rats infected with *Nippostrongylus brasiliensis*. — *Int. J. Parasitol.*, 1979, 9, 251—255.
- Ngan J., Kind L. S. Suppressor T-cells for IgE and IgG in Peyer's patches of mice made tolerant by the oral administration of ovalbumin. — *J. Immunol.*, 1978, 120, 861—865.
- Orlans E., Peppard J., Reynolds J., Hall J. Rapid active transport of immunoglobulin A from blood to bile. — *J. Exp. Med.*, 1978, 147, 588—592.
- Owen R. L. Sequential uptake of horseradish peroxidase by lymphoid follicle epithelium of Peyer's patches in the normal unobstructed mouse intestine: an ultrastructural study. — *Gastroenterology*, 1977, 72, 440—451.
- Owen R. L., Jones A. L. Epithelial cell specialization within human Peyer's patches; an ultrastructural study of intestinal lymphoid follicles. — *Gastroenterology*, 1974, 66, 189—203.
- Oxelius V. A., Laurell L. B., Lindquist B., Golebiowska H., Axelsson U., Björkander J., Hanson L. A. IgG subclasses in selective IgA deficiency: importance of IgG₂—IgA deficiency. — *N. Engl. J. Med.*, 1981, 304, 1476—1477.
- Paganelli R., Levinsky R. J. Solid phase radioimmunoassay for detection of circulating food protein antigens in human serum. — *J. Immunol. Methods*, 1980, 37, 333—341.
- Paganelli R., Levinsky R. J., Brostoff J., Wraith D. G. Immune complexes containing food proteins in normal and atopic subjects after oral challenge and effect of sodium cromoglycate on antigen absorption. — *Lancet*, 1979, 1, 1270—1272.
- Paganelli R., Levinsky R. J., Atherton D. J. Detection of specific antigen within circulating immune complexes: validation of the assay and its application

- to food antigen-antibody complexes formed in healthy and food allergic subjects. — *Clin. Exp. Immunol.*, 1981, 46, 44—53.
- Parrott D. M. V. The gut-associates lymphoid tissues and gastrointestinal immunity. — In: *Immunological Aspects of the Liver and Gastrointestinal Tract* (eds A. Ferguson and R. N. M. MacSween). MTP Press, Lancaster, 1976, 1—32.
- Parrott D. M. V., Ferguson A. Selective migration of lymphocytes within the mouse small intestine. — *Immunology*, 1974, 26, 571—588.
- Reinherz E. L., Kung P. C., Goldstein G., Schlossman S. F. Separation of functional subsets of human T-cells by monoclonal antibody. — *Proc. Nat. Acad. Sc. U. S. A.*, 1979, 76, 4061—4065.
- Reinherz E. L., Kung P. C., Goldstein G., Schlossman S. F. A monoclonal antibody reaction with the human cytotoxic/suppressor T-cell subset previously defined by a heteroantiserum termed TH2. — *J. Immunol.*, 1980, 124—127.
- Richman L. K., Chiller J. M., Brown W. R., Hanson D. G., Van N. M. Enterically induced immunologic tolerance. I. Induction of suppressor T-lymphocytes by intragastric administration of soluble proteins. — *J. Immunol.*, 1978, 121, 2429—2434.
- Richman L. K., Graeff A. S., Yarchoan R., Strober W. Simultaneous induction of antigen-specific IgA helper T cells and IgG suppressor T cells in the murine Peyer's path after protein feeding. — *J. Immunol.*, 1981, 126, 2079—2083.
- Roberts S. A., Reinhardt M. C., Paganelli R., Levinsky R. J. Specific antigen exclusion and non-specific facilitation of antigen entry across the gut in rats allergic to food proteins. — *Clin. Exp. Immunol.*, 1981, 45, 131—136.
- Rosekrans P. C. M., Meijer C. J. M., Van der Wal A. M., Lindeman J. Allergic proctitis, a clinical and immunopathological entity. — *Gut*, 1980a, 21, 1017—1023.
- Rosekrans P. C. M., Meijer C. J. M., Cornelisse C. J., Van der Wal A. M., Lindeman J. Use of morphometry and immunohistochemistry of small intestinal biopsy specimens in the diagnosis of food allergy. — *J. Clin. Pathol.*, 1980b, 33, 125—130.
- Russell M. W., Brown T. A., Mestecky J. Role of serum IgA: hepatobiliary transport of circulating antigen. — *J. Exp. Med.*, 1981, 153, 968—976.
- Selby W. S., Janossy G., Goldstein G., Jewell D. P. T-lymphocyte subsets in human intestinal mucosa. — *Clin. Exp. Immunol.*, 1981a, 44, 453—458.
- Selby W. S., Janossy G., Jewell D. P. Immunohistological characterisation of intraepithelial lymphocytes of the human gastrointestinal tract. — *Gut*, 1981b, 22, 169—176.
- Steggerda F. R. Gastrointestinal gas following food consumption. — *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1968, 150, 57—66.
- Stokes C. R., Soothill J. F., Turner M. W. Immune exclusion is a function of IgA. — *Nature*, 1975, 255, 745—746.
- Strobel S., Miller H. R. P., Ferguson A. Human intestinal mucosal mast cells. Evaluation of fixation and staining techniques. — *J. Clin. Pathol.*, 1981, 34, 851—858.
- Sussman H., Davidson A., Walzer M. Absorption of undigested proteins in human beings. — *Arch. Int. Med.*, 1928, 42, 409—414.
- Swarbrick R. T., Stokes C. R., Soothill J. F. Absorption of antigens after oral immunisation and the simultaneous induction of specific systemic tolerance. — *Gut*, 1979, 20, 121—125.
- Taylor B., Norman A. P., Orgel H. A., Stokes C. R., Turner M. W., Soothill J. F. Transient IgA deficiency and pathogenesis of infantile atopy. — *Lancet*, 1973, 2, 111—113.
- Thomas H. C., MacSween R. N. M., White R. G. Role of the liver in controlling the immunogenicity of commensal bacteria in the gut. — *Lancet*, 1973, 1, 1288—1291.
- Thompson W. G., Heaton K. W. Functional bowel disorders in apparently healthy people. — *Gastroenterology*, 1980, 79, 283—288.
- Tomasi T. B., Tan E. M., Solomon A., Prendergast R. A. Characteristics of an

- immune system common to certain external secretions. — *J. Exp. Med.*, 1965, 121, 101—124.
- Triger D. R., Wright R. Hyperglobulinaemia in liver disease. — *Lancet*, 1973, 1, 1494—1496.
- Udall J. N., Bloch K. J., Walker W. A. Binding of exogenous protein fragments to native proteins: possible explanation for the over estimations of uptake of extrinsically labelled macromolecules from the gut. — *Immunology*, 1981, 42, 251—257.
- Vaz N. M., Maia I. C. S., Hanson D. F., Lynch J. M. Inhibition of homocytotropic antibody responses in adult inbred mice by previous feeding of the specific antigen. — *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1977, 60, 110—115.
- Volkheimer G., Schulz F. H. The phenomenon of persorption. — *Digestion*, 1968, 1, 213—218.
- Walker W. A., Isselbacher K. J. Intestinal antibodies. — *N. Engl. J. Med.*, 1977, 297, 767—773.
- Walker W. A., Isselbacher K. J., Bloch K. J. Intestinal uptake of macromolecules: effect of oral immunisation. — *Science*, 1972, 177, 608—610.
- Walzer W. A., Gray J., Straus H. W., Livingstone S. Studies in experimental hypersensitiveness in the rhesus monkey. IV. The allergic reaction in passively locally sensitized abdominal organs. — *J. Immunol.*, 1938, 34, 91—95.
- Wells H. G., Osborne T. B. The biological reaction against vegetable proteins. I. Anaphylaxis. — *J. Infect. Dis.*, 1911, 8, 66—124.
- Wheeler P. G., Menzies I. S., Creamer B. Effect of hyperosmolar stimuli and coeliac disease on the permeability of the human gastrointestinal tract. — *Clin. Sci. Mol. Med.*, 1978, 54, 495—501.

Несмотря на то
ные Prausnitz
ную чувствитель
страдавшего п
аллергия остав
режмий. особен
в которых дети
пей сразу пост
ного продукта
быстро и лече
кой ситуации.
анафилактика —
гии. Напротив.
аллергический
причинно-следо
и продукт, явл
родителями, и
логией. Одни
ния — был выя
Было обнаруже
свидетельствует
основой для об
гии на пшениц
того, при алер
живаться по кр
вание других ф
ствие отсутстви
ная значимость
процессах и оч
многих случаях
ный скептицизм
больше спланир
чем будет получ
очередь такие по
лением симпто
исключении прод
организованы по

* Department of

ПИЩЕВАЯ АЛЛЕРГИЯ У ДЕТЕЙ

Дж. Ф. Сутхилл (J. F. Soothill *)

НЕПЕРЕНОСИМОСТЬ ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ У ДЕТЕЙ

Несмотря на превосходные клинические исследования, проведенные Prausnitz еще в 1921 г., который перенес на себя повышенную чувствительность немедленного типа от своего друга Küstner, страдавшего повышенной чувствительностью к рыбе, пищевая аллергия оставалась проблемой нерешенной и часто недиагностируемой, особенно при патологии у детей. В большинстве семей, в которых дети страдали появлением сосудистого отека или сыпей сразу после употребления в пищу какого-нибудь определенного продукта (например, клубники), связь устанавливалась быстро и лечение было успешным. Врачи мало что давали в такой ситуации, если у ребенка не развивались бронхоспазмы или анафилаксия — частые неотложные ситуации при данной патологии. Напротив, при аллергии на многие продукты питания, где аллергический процесс развивается медленно (например, экзема), причинно-следственные взаимосвязи установить часто невозможно и продукт, являющийся причинным фактором, рассматривается родителями, и врачами, как не связанный с аллергической патологией. Один из вариантов пищевой аллергии у детей — целиакия — был выявлен благодаря случаю и пронацательности Dicke. Было обнаружено, что при этой патологии биопсия слизистой свидетельствует о субтотальной атрофии ворсинок, что послужило основой для общего признания патологии, но не все формы аллергии на пшеницу сопровождаются такими изменениями, и, кроме того, при аллергии на другие продукты питания может обнаруживаться по крайней мере частичная атрофия ворсин. Распознавание других форм пищевой аллергии было заторможено вследствие отсутствия адекватных диагностических тестов, однако явная значимость пищевой аллергии при многих патологических процессах и очевидная сложность при постановке диагноза во многих случаях подорвали широко распространяемый и неуместный скептицизм в этой области. Однако требуется значительно больше спланированных контролируемых исследований, прежде чем будет получено полное представление о проблеме, в первую очередь такие исследования должны показать связь между появлением симптомов и приемом пищи и их исчезновением при исключении продукта. Наблюдения такого характера должны быть организованы по методу двойного слепого контроля с использо-

* Department of immunology, Institute of Child Health, London.

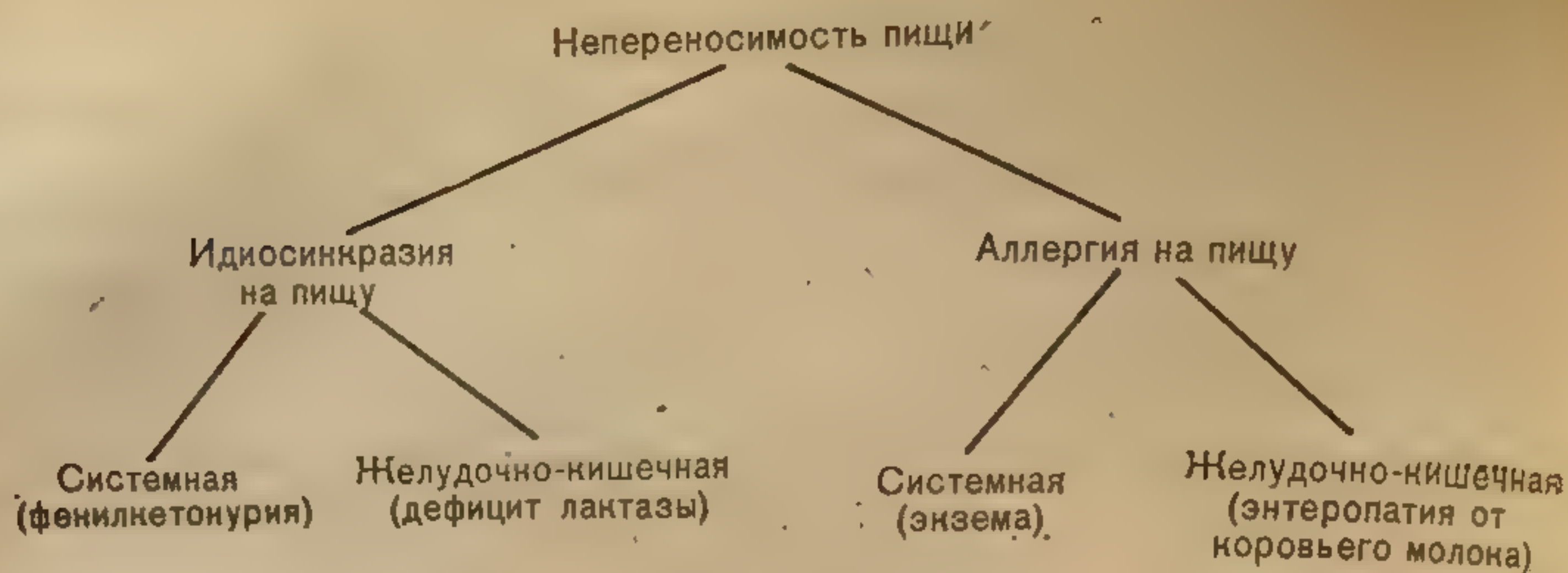


Рис. 11. Пищевая аллергия и пищевая идиосинкразия [Soothill, 1982].

ванием провоцирующих тестов повторно на основе индивидуального или лучше двойного слепого контрольного исследования.

Тем не менее не все симптомы, которые возникают у некоторых лиц при использовании в пищу продукта, обусловлены пищевой аллергией (рис. 11). Непереносимость продукта, для которой имеются доказательства ее аллергического (иммунологического) механизма, является пищевой аллергией, а в том случае, когда доказан неаллергический механизм (например, ферментативная недостаточность), тогда патология является пищевой идиосинкразией, если механизм остается невыясненным, тогда используется общий термин «непереносимость к продукту питания». В каждом случае патология может протекать с вовлечением только желудочно-кишечного тракта либо с изменениями со стороны многих органов-мишеней (системно).

Непереносимость к продукту может быть связана с белками, углеводами, жирами, витаминами, а возможно и другими агентами. Ведение больного с пищевой идиосинкразией может быть очень сходным с ведением больных с аллергией, если вещество, которое больной не переносит, является необычной молекулой, которую связывают только с определенным пищевым продуктом, например, лактоза. Когда таким агентом является аминокислота, такая как фенилаланин, которая присутствует во всех белках, ведение каждого больного среди пациентов с этой очень редкой патологией, которая наследуется, как правило, как аутосомная рецессивная, должно быть индивидуализированным. В этом случае невозможно делать обобщения по поводу ведения больных, а обсуждения разных вариантов этой патологии находится за рамками задач данного раздела. Действительно, хотя механизмы заболеваний этой группы полно представлены в обзоре Stanbury с соавт. (1978), но до сего времени мы не имеем достаточно полного обобщения по проблемам ведения таких больных, которое может быть обосновано лишь с участием нескольких узких специалистов из разных дисциплин.

Поскольку существует неопределенность при постановке диагноза, невозможно судить и о распространенности заболеваемости пищевой аллергией. Однако экзема у детей, которая, вероятно,

в большинстве случаев является следствием пищевой аллергии [Atherton et al., 1978], встречается у 3% детей, а кишечные колики у младенцев, у которых тоже предполагается наличие пищевой аллергии [Jakobsson, Lindberg, 1978], наблюдаются еще чаще. Существует множество других симптомов, которые относят за счет пищевой аллергии [Gerrard, 1980], причем они встречаются у младенцев и детей значительно чаще, чем у взрослых. Эти данные согласуются с наблюдениями о том, что дети вообще чаще страдают от пищевой аллергии, которая имеет тенденцию исчезать или течение ее улучшается с возрастом, что позволяет предположить, что пищевые антигены особенно легко провоцируют развитие сенсибилизации, сопровождающейся патологическими изменениями у детей младшего возраста.

ПОСТУПЛЕНИЕ ПИЩЕВЫХ АНТИГЕНОВ В СИСТЕМНЫЙ КРОВОТОК

Доказано, что пищевые антигены поступают в кровоток и могут провоцировать иммунные реакции, поэтому основным вопросом для иммунологов является не вопрос, почему у некоторых лиц развивается аллергия на пищевые продукты, а почему мы не умираем от аллергических реакций. У новорожденных детенышей некоторых видов желудочно-кишечный тракт легко пропускает большие количества материнских IgG, поступающих с молоком, такая повышенная проницаемость обычно прекращается (закрытие кишечника) под влиянием гормонов, содержащихся в молоке, через неделю или две после рождения. У человека пассивный перенос IgG происходит через плаценту, а проницаемость кишечника полностью установлена уже к моменту рождения у доношенных младенцев, имеются данные, что механизм закрытия кишечника срабатывает приблизительно на 30-й неделе внутриутробного развития [Robertson et al., 1982].

Иммунологические аспекты вскармливания новорожденных сложны [Scothill, 1982]. Иммунная система плода почти полностью формируется в первые недели его развития, но она, как правило, при нормальных условиях остается неактивной, пока ребенок не родится, главным образом вследствие недостаточной антигенной стимуляции. В процессе контакта с антигенами, в том числе и пищевыми, происходит иммунологический ответ и типичные и пищевыми, происходит иммунологический ответ и типичные иммуноглобулинов нарастает. Когда пищевой продукт употребляется впервые, содержащиеся в нем антигены обнаруживаются в крови и затем появляются антитела на эти антигены [Lippard et al., 1936]. Такие антитела относятся в основном к IgA. Однако такая реакция провоцирует развитие регулирующих иммунный ответ механизмов. Поэтому у взрослых, которые ранее употребляли в пищу данный продукт, только очень небольшое количество пищевого антигена проходит до кровотока, большая его часть во пищевого антигена проходит до кровотока, большая его часть включается в комплекс с IgA [Paganelli et al., 1981]. Не упот-

реблявшие ранее в пищу продукт еще только будут приобретать, этот защитный механизм, контролирующий ответ (иммунное исключение) и у них всасывание более полное [Walker et al., 1972]. Всасывание антигена обеспечивает также частичную толерантность иммунологической системы при последующем парентеральном попадании антигена в организм [Ghase, 1946]. Три эти ответа на один и тот же антиген, которые происходят в одно и то же время, находятся под генетическим контролем и могут варьировать — до некоторой степени независимо друг от друга — даже по отношению к одному и тому же антигену. Возможно, что толерантность, а также иммунное исключение зависят также и от таких внешних факторов, как питание [Swarbrick et al., 1978].

Материнское молоко само по себе, видимо, неантигенно для младенца, но через него могут передаваться антигены тех пищевых продуктов, которые употребляла мать [Kaplan, Solli, 1979]. Эти антигены могут явно вызывать развитие таких аллергических симптомов, как экзема, у уже сенсibilизированного ребенка, а возможно, сами могут создавать сенсibilизацию.

КРИТЕРИИ

Поскольку существует определенная неуверенность при постановке диагноза непереносимости пищи у детей, Goldman с соавт. (1963) рекомендовали, чтобы для полной убедительности при диагнозе аллергии на молоко он был бы подтвержден появлением симптомов аллергии в период, когда ребенок получает его в пищу, и исчезновением при исключении его из питания, и также наблюдения должны быть подтверждены троекратно. Кроме того, должна быть исключена intolerance на данный продукт, если она вероятна (например, непереносимость лактозы). Такая методика диагностики неприемлема для клинических условий, но она свидетельствует о сложности при постановке диагноза и полезна уже вследствие того, что подчеркивает один из аспектов этой проблемы. Она имеет и недостатки, поскольку для постановки диагноза требуется длительное время, а дети с пищевой аллергией склонны выздоравливать. И некоторые из них выздоравливают совсем до проведения последнего цикла обследования и, таким образом, попадут в группу с негативным ответом, а поэтому пищевая аллергия, по-видимому, встречается чаще, чем ее можно диагностировать по данной методике. Некоторые симптомы, которые удовлетворяют критериям диагноза пищевой аллергии, представлены в табл. 3.

Несмотря на неопровержимые доказательства, остается скептицизм по отношению к пищевой аллергии, и с образовательными целями требуется проводить контролируемые двойным слепым методом исследования по выявлению влияния пищи у больных, где этот фактор установлен с очевидностью. Во-первых, при экземе [Atherton et al., 1978] отработано простое эмпирическое решение с использованием или исключением по методу двойного

Таблица 3. Симптомы пищевой аллергии

Системные	Анафилаксия, внезапная смерть
Желудочно-кишечные	Рвота, диарея
Вторичные при кишечных заболеваниях	Малокровие, отек, астения
Кожные	Крапивница, сосудистый отек, экзема
Респираторные	Ринит, астма
ЦНС	Мигрень, нарушения в поведении
Возможно вследствие пищевой аллергии	Артрит, задержание мочи

слепого контроля двух пищевых продуктов, которые особенно важны при этой патологии — яйца и коровье молоко, и при этом получен очень явный эффект. При исключении пищевого фактора около трети больных выздоравливают и еще у одной трети наблюдается улучшение состояния.

В настоящее время разрабатываются более сложные пробы для уточнения диагноза у больных с экземой, не реагирующей на исключение из рациона молока, яиц, дымят, мяса и антигенов, предполагаемых индивидуально в каждом конкретном случае, а также у больных, страдающих мигренью и другими клиническими вариантами предполагаемой пищевой аллергии. В таких случаях предлагается олигоантигенная диета (смотри ниже: диета, содержащая несколько антигенов), если у больного наступает улучшение, то пищевые продукты вводят по одному постепенно, пока вновь не появится рецидив. Тогда пищевой продукт отменяют, а впоследствии этот продукт и плацебо используют выборочно, симптомы оценивают по двойному слепому методу [Soothill, 1982]. Требуется иметь значительно больше информации, полученной в таких экспериментах, для того, чтобы установить с очевидностью диапазон факторов, вызывающих патологию. Ведение отдельных больных должно быть всегда индивидуализировано, но основным принципом служит использование предлагаемой выше диеты.

После того как доказано, что определенные продукты провоцируют симптомы, проводят дифференцировку между аллергией и идиосинক্রазией косвенным способом. Там, где симптомы провоцируются многими продуктами с разным антигенным составом, содержащими одно и то же неантигенное вещество, как при фенилкетонурии, можно предполагать идиосинক্রазию. У больных, страдающих другими формами аллергии или имеющих положительные пробы на аллергены, более вероятно наличие аллергии. Однако, поскольку аллергия на коровье молоко и непереносимость дисахаридов могут сочетаться у одного и того же ребенка, переносимость гастрит, страдающего аллергией и с иммунным дефицитом, то такая дифференцировка может быть очень сложной и для многих вариантов непереносимости пищевых продуктов остается неясной [Harrison et al., 1976].

ТИПЫ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ И МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Большинство заболеваний, связанных с пищевой аллергией (см. табл. 3), наблюдается у лиц с атопией, т. е. у одной трети населения с генетически предопределенной антигенонеспецифической предрасположенностью к патологической реакции на определенные антигены, главным образом ингаляционные и пищевые. Такая предрасположенность распознается с помощью немедленной реакции кожного прик-теста, который отражает процесс, происходящий с участием IgE, но у лиц с атопией повышен уровень IgG и IgA антител [Plattz-Mills, 1979], возможно, имеются отклонения и других систем, поэтому патогенез пищевой аллергии и других симптомов у лиц с атопией не обязательно связан с IgE. При заболеваниях, вызванных пищевой аллергией, лица с атопией могут иметь крапивницу (вызванную употребляемым пищевым продуктом или появившуюся вследствие контакта с кожными покровами), сосудистый отек, рвоту, коллапс анафилактической природы, каждый из этих симптомов может быть опосредован через IgE. Иногда через IgE опосредуется ринит и астма, которые могут быть следствием прямого контакта с пищевым агентом через респираторные пути, либо вероятно также системное распространение антигена. В отношении экземы данных об участии IgE нет.

Целпакия также является генетически детерминированной патологией, хотя и не относится к атопии, и ее выявление среди членов одной семьи не столь явно прослеживается, как в случае атопии, она связана с тканевыми типами A1, B8 и DRW3. Механизм повреждения не установлен, но имеются данные о том, что Т-клетки могут участвовать в возникновении нарушений, сходных с атрофией ворсинок, которую наблюдают при этой патологии [Ferguson, Parrott, 1973]. Существуют косвенные свидетельства возникновения у некоторых больных повреждений с участием антител и комплемента, симптомы кишечной патологии при атопии развиваются медленнее, такими косвенными свидетельствами являются: активация и потребление C3 [Matthew, Soothill, 1970] и отложение в подслизистом слое комплексов с включением иммуноглобулинов, антигенов и комплемента [Shiner et al., 1975]. Механизм, приведенный выше, может служить объяснением потерь эритроцитов и протеина, главным образом в толстом кишечнике, вследствие пищевой аллергии [Wilson et al., 1974; Waldmann et al., 1967]. Связь между колитом и пищевой аллергией обсуждается с тех пор, как Acheson и Truelove (1961) обратили внимание на возникновение этой патологии у детей при искусственном вскармливании, но было бы неверным допускать, что пищевая аллергия является причиной язвенного колита у взрослых. Однако большинство случаев язвенного колита в возрасте до года вызваны пищевой аллергией [Jenkins et al., 1982], эту причину следует иметь в виду и у детей более старшего

возраста. Как и в большинстве случаев пищевой аллергии, механизм повреждения не установлен, но привлекает внимание участие антител и комплемента как один из возможных вариантов.

ПИЩЕВЫЕ ПРОДУКТЫ, ВЫЗЫВАЮЩИЕ АЛЛЕРГИЮ

Почти каждый пищевой белок может вызывать аллергию, а углеводы, жиры и другие несложные молекулы могут вызывать непереносимость, иногда ее относят к идiosинкразии (например, галактоза), но иногда механизм остается неопределенным (непереносимость), например, к тетразину, часто используемому желтому пищевому красителю. Некоторые пищевые продукты, часто вызывающие аллергию у детей, представлены в табл. 4. Многие

Таблица 4. Пищевые продукты, часто вызывающие аллергию у детей

Коровье молоко
Куриные яйца
Рыба
Мясо (говядина, мясо домашних птиц и т. д.)
Злаковые (пшеница, овес, рис и т. д.)
Орехи
Бобовые (горох, бобы, соя, арахис и т. д.)
Красные ягоды (клубника, малина и т. д.)
Другие фрукты (апельсины, лимоны, сливы, яблоки и т. д.)
Разные виды капусты
Томаты и картофель
Лук
Шоколад
Устрицы, крабы и т. п.
Красители и консерванты (тетразин, бензоат и т. д.)

из них, такие как коровье молоко, представляют собой сложную смесь протеинов, и отдельные больные с аллергией на молоко могут реагировать на различные протеины (чаще повышается чувствительность к β -лактоглобулину). Депатурация может оказывать влияние на антигенность белка [Anderson et al., 1970]. Особенно высокой сенсibilизирующей активностью обладают яйца и при этом белок более активен, чем желток. Возможно, этим и обусловлена давно существующая установка долго не применять в питании детей яйца, особенно яичный белок. Питание здорового ребенка, сложности и риск при диетическом питании представлены в работе Francis (1982).

ПРЕДРАСПОЛАГАЮЩИЕ ФАКТОРЫ ГЕНЕТИЧЕСКИЕ

При многих вариантах пищевой аллергии, которую наблюдают у членов одной семьи, генез ее связывают с генетическими факторами. Первой с очевидностью установленной патологией такого

характера оказалась целнакия, которую связывают с тканевыми типами HLA, A1, B8, DRW3 [Solheim et al., 1976]. Периодически, но с определенным постоянством atopию связывают с дефицитом иммуноглобулинов, особенно IgA [Kaufman, Hobbs, 1970], что привело к исследованию иммунодефицитных состояний в более широком плане. Atopию часто объясняют временным дефицитом IgA [Taylor et al., 1973], соответствующими дефектами компонента C2 и действием опсонинных дрожжей, альтернативного пути для компонента [Turner et al., 1978]. Дефектная функция Т-клеток супрессоров (специфических или неспецифических по отношению к антигену или классу Ig) может быть одним из генетически обусловленных факторов, и у пациентов с atopией в крови из сосудов пуповины обнаруживаются патологические Т-клетки [Juto, Strannegard, 1979]. Изредка такие проявления аллергии, как экзема, могут сочетаться с дефектами функции нейтрофилов [Hill, Quie, 1974]. Интерпретация этих сложных сочетаний пока неясна, но все существующие гипотезы основаны на дефектном исключении или элиминации антигена, дефектах в функциях супрессора, дефектной индукции частичной толерантности на всосавшиеся антигены или дефектных ответах на инфекции, которые играют решающую роль в возникновении повреждений в процессе сенсибилизации. Поскольку повреждения могут быть множественными, то возникает предположение, что механизмы могут быть сложными. Тип ткани оказывает влияние на клиническое проявление чувствительности такого характера, поскольку больные с atopией, представленной в форме экземы (обычно это пищевая аллергия), имеют избыток HLA, A1 и B8, в отличие от atopии, проявляющейся в виде сенной лихорадки, где отмечается избыток A3 и B7 [Soothill et al., 1976].

Однако генетические факторы не являются единственными в развитии аллергии, так как у монозиготных близнецов одинаковые аллергические заболевания, связанные с atopией, наблюдаются не в 100% [Konig, Godfrey, 1974]. Преобладание пищевой аллергии в детском и младенческом возрасте и влияние на ее развитие времени и места рождения [Soothill et al., 1976] и других внешних факторов в неонатальном периоде [Salk et al., 1974] свидетельствует о важности контакта с антигеном именно в этом периоде для развития заболевания в дальнейшем. Похоже, что такие факторы при отклонениях в чувствительности являются запускающим механизмом в развитии заболевания. Еще в тридцатые годы возникло предположение, что учащение случаев заболеваемости экземой связано с ростом частоты искусственного вскармливания младенцев и роль этого фактора тем важнее, чем раньше оно начато [Grulee, Sandiford, 1936]. Более поздние наблюдения показали, что дети родителей с atopией в случае грудного вскармливания по крайней мере в течение 4 мес реже болеют экземой, чем дети на искусственном или смешанном вскармливании [Matthew et al., 1977]. Появились два ретроспективных исследования, но они не лишены неточностей, так как в них

не учитывалось потенциально вредное воздействие раннего докорма. Имеются данные о влиянии и на другие формы аллергии, хотя степень, до которой это выражено, не установлена. Так, существует мнение, что колики младенцев являются следствием пищевой аллергии, но указанные причинные факторы вскармливания на частоту их проявления влияния не оказывают [Hide, Guyer, 1981]. Хотя эффект грудного вскармливания на проявления экземы кажется неоспоримым, но влияние его на IgE антитела только преходящее. Механизм влияния искусственного вскармливания не установлен, но имеются основания для сомнений в том, что он связан только с антигенностью, так как коровье молоко — это лишь один из многих факторов, вызывающих экзему у младенцев. На основании экспериментов, проведенных на крысах с перекрестным вскармливанием крысят сенсibilизированными самками, была установлена антигеноспецифическая супрессия иммунного ответа IgE [Jarrett, Hall, 1979], возможно, она осуществляется через IgG, а поэтому в отношении человека не имеет значения, так как у людей IgG передаются трансплacentарно. Однако существуют данные антигеноспецифического повышения IgE при иммунной реакции крысят, получающих добавки коровьего молока, в сравнении с группой, не получающих добавки, что согласуется с наблюдениями, сделанными у человека [Roberts, Soothill, 1982]. Одним из объяснений может быть вероятность появления необычной флоры у младенцев, получающих добавки к грудному вскармливанию, и такая грамотрицательная флора оказывает дополнительное воздействие на организм ребенка [Bullen et al., 1977]. Подтверждением важной роли микроорганизмов в провокации сенсibilизации, которая может вызывать повреждение тканей, являются наблюдения, что желудочно-кишечная аллергия на белки коровьего молока может развиваться после гастроэнтеритов (бактериальных или вирусных) у младенцев с относительным дефицитом IgA [Harrison et al., 1976]. Возможно, грудное вскармливание предупреждает развитие аллергии, либо предупреждая развитие инфекции, либо вследствие отсутствия сенсibilизирующего антигена, или вследствие супрессивного влияния на аллергическую сенсibilизацию, а возможно, благодаря всем трем механизмам. Антигенность пищи имеет большое значение, поскольку чем меньше антигенность питания, тем реже проявления аллергии [Manuel, Walker-Smith, 1981]. Glaser и Johnstone (1953) было проведено спланированное контрольное исследование, целью которого служило предупреждение аллергии с помощью диеты. В результате было доказано, что у младенцев, с помощью диеты. В результате было доказано, что у младенцев, имеющих родителей с атопией, реже развивалась аллергия, пищевая и на ингалируемые антигены, если они вскармливались смесью на основе сои, по сравнению с аналогичной группой детей, получавшей питание на основе коровьего молока. В последние годы это наблюдение нашло подтверждение в работах Moore с соавт. (1982). Однако механизм этого явления остается неустановленным. Glaser и Johnstone (1953) рекомендовали в период

беременности избегать продуктов, которые, как они считают, обладают высокой способностью к сенсибилизации. Эта мера направлена в отношении профилактики антенатальной сенсибилизации, сам факт наличия которой в настоящее время не доказан и в этом направлении требуются дальнейшие исследования. Авторы Johnstone и Soothill (1980) считают наиболее физиологичным способом грудное вскармливание и рекомендуют его как первое средство профилактики аллергии в сравнении с соевыми смесями. Для решения вопроса о пользе специальных диет в период лактации и их оценки с точки зрения вероятности их отрицательного воздействия требуются дальнейшие исследования. Не изучалась и роль вскармливания детей грудного возраста при неатопической пищевой аллергии, но существует вероятность возникновения сенсибилизации с развитием повреждений при генетической предрасположенности, а следовательно, в такой ситуации существует повышенный риск заболеваемости многими другими болезнями. В некоторых странах растет уверенность в том, что целлакия стала встречаться реже с тех пор, как вновь стало более принятым грудное вскармливание детей, и с тех пор, как раннее (до 4 мес) докармливание с применением твердой пищи было оставлено [Littlewood et al., 1980], а поэтому возникло предположение о роли питания в возникновении данной патологии. Связь между искусственным вскармливанием и язвенным колитом [Acheson, Truelove, 1961; Whorwell et al., 1979] дает основания полагать, что это еще один пример причинно-следственных ассоциаций, хотя это всего лишь младенческая форма язвенного колита, которая, вероятно, является вариантом пищевой аллергии.

ДИАГНОЗ

Диагноз пищевой аллергии может быть поставлен на основании наличия соответствующих симптомов (см. табл. 3), однако многие из них могут быть спровоцированы и другими причинами (например, диарея, замедленный рост). Тем не менее некоторые из симптомов, такие как экзема у младенцев, с определенной степенью вероятности свидетельствуют о пищевой аллергии и поэтому являются основанием для планирования начальных лечебных мероприятий. Единственным тестом, позволяющим сделать окончательное заключение, является определение реакции при использовании диеты с исключением антигенных факторов (см. ниже), причем желательно с применением провоцирующей пищи и плацебо с оценкой результатов двойным слепым методом, если симптомы аллергии не являются угрожающими жизни (анафилактическая, ангионевротический отек с риском развития респираторной недостаточности). Для провоцирующих тестов пищу используют в стандартных количествах, которые обычно употребляются, причем смешивают с другими продуктами, которые не вызывают у ребенка аллергии [Soothill, 1982], либо в капсулах (что воз-

можно только при обследовании детей старших подгрупп и для пищевых ингредиентов, используемых в небольших количествах, таких как пищевые красители). Либо можно использовать контрольное вещество, которое невозможно отличить от аллергенного фактора. Поскольку могут быстро развиваться тяжелые аллергические реакции, больной должен быть под наблюдением в течение 30 мин.

Подозрение, что заболевание обусловлено пищевой аллергией, усиливается, если у ребенка имеются другие явно аллергические симптомы (экзема, астма и т. п.), если пищевой аллергией страдают его ближайшие родственники или если у ребенка имеется атопия (например, реагирует отеком и покраснением на один или несколько следующих прик-тестов: *Dermatophagoides pteronyssinus*, травяную пыльцу, кошачью перхоть, домашнюю пыль, коровье молоко и яйца). Предположение о наличии аллергии подкрепляется, если у ребенка определяется сравнительный дефицит иммуноглобулинов, дефект опсонизации дрожжей, эозинофилия или повышение сывороточных IgE. С диагностическими целями можно использовать также динатриевую соль хромогликата, так как при назначении его внутрь состояние больного при многих формах пищевой аллергии улучшается [Wraith et al., 1979]; улучшение состояния вследствие применения динатриевой соли хромогликата подтверждает наличие аллергии на пищевой продукт у данного больного и дальнейший поиск пищевого фактора, провоцирующего патологию, становится еще более оправданным. Все эти тесты позволяют сделать выводы относительно принадлежности симптомокомплекса к категории аллергии на пищевой фактор, однако тесты для определения конкретного аллергена, провоцирующего развитие этих симптомов у определенного пациента, менее разработаны, наиболее информативной является оценка наличия факторов, провоцирующих аллергию (см. табл. 4), и их ассоциации с появлением симптомов. Для ориентации можно учитывать выраженный негативизм ребенка к некоторым пищевым продуктам, которые могут продолжать использоваться при приготовлении пищи, либо выраженное пристрастие к продукту, а также следует принимать во внимание, если ребенок описывает какие-либо дополнительные ощущения во рту в связи с приемом данного пищевого продукта. Однако часто единственным выходом является обращение к использованию олигоантгенной диеты (см. ниже). Некоторую дополнительную информацию дают кожные прик-тесты с применением подозреваемых пищевых продуктов, но они могут быть положительными и на те продукты, которые не вызывают аллергии, а при этом реакция может быть отрицательной на продукты, которые вызывают аллергию. Возлагались надежды на тесты с определением антител (агглютининов, преципитинов и т. д.), но четких данных за их действительную значимость не имеется, и только при мигрени, по данным Минго с соавт. (1980), могут быть положительными оценки IgE при наличии отрицательных кожных тестов.

Определение реакции лимфоцитов — слишком трудоемкий метод и его ценность не определена.

При целиакии диагноз зависит от выявления полной или почти полной атрофии ворсин при биопсии кишечника и их последующем восстановлении при устранении глютена из пищи. Аналогичную, но менее выраженную патологию наблюдают при аллергии на коровье молоко [Kuitenen et al., 1973], рыбу, рис и мясо цыплят [Vitoria et al., 1982], что свидетельствует о том, что это феномен не антигеноспецифический, а поскольку у некоторых больных с диареей, обусловленной пищевой аллергией, при биопсии кишечника отклонений вообще не обнаруживается, то проведение биопсии у всех больных не имеет смысла. Исчезновение симптомов является основным критерием аллергии при использовании терапии с исключением антигена, но при кишечной аллергии могут иметь также определенное значение определение эозинофилов в фекалиях и кристаллов Чаркота — Лейдена, а также данные ректороманоскопии.

ВЕДЕНИЕ БОЛЬНЫХ

При ингаляционной аллергии у детей аллергеноспецифическая терапия (исключение или гипосенсибилизация) малоэффективна, а поэтому не имеет клинического значения; использование симптоматических лекарственных средств является основным методом терапии. При пищевой аллергии избежать антигена легче, а поэтому это является основой терапии, но соблюдение диеты всегда имеет определенные трудности, усложняет социальный статус больного и может быть потенциально опасным. При экземе эффективно местное применение препаратов и при патологии средней тяжести других мероприятий, как правило, не требуется, применение стероидной терапии внутрь и излишнее их употребление местно нежелательно. Однако при тяжелых острых реакциях, которые встречаются как на пищевые ингредиенты, так и на другие аллергены, могут возникать ситуации, требующие срочного применения активных средств.

Неотложная терапия анафилаксии и респираторной обструкции

Анафилаксия является синкопальным коллапсом, возникающим при контакте с антигеном, обычно при попадании его внутрь; при этом может также развиваться респираторная обструкция вследствие сосудистого отека глотки и гортани. Первым средством помощи при этой срочной, опасной для жизни ситуации является адреналин в дозе 0,5 мл раствора 1:1000, которую повторяют при необходимости через 10 мин. Дозу не требуется корректировать по весу. В очень тяжелых ситуациях адреналин назначают внутривенно в дозе 0,1 мл/кг в концентрации 1:10 000. В качестве вспомогательных мероприятий применяется внутривенное вве-

дение аналептиков, внутривенное введение гидрокортизона (100 мг) и внутривенное введение хлорфенирамина (антигистаминное: пиритон, 0,2 мг/кг). Обструкция респираторных путей и сосудистый отек требуют применения кислорода и иногда необходима интубация. Трахеостомия требуется редко.

Предупреждение

Стандартной рекомендацией, полезной для всех здоровых младенцев и настоятельно рекомендуемой для младенцев у родителей с атопией, является исключительно грудное вскармливание в течение первых четырех месяцев (с дополнительным питьем воды или раствора глюкозы). После этого периода, особенно в семьях, где наблюдается аллергия на молоко, ребенку до года организуют питание с исключением из рациона молока. Желательно продолжать частичное грудное вскармливание в течение еще нескольких месяцев, но если его прекращают, можно использовать препараты на соевой основе. Следует избегать также использования яиц. На этом этапе рекомендуется в рацион ввести витаминные добавки. Такой режим питания не отличается существенно от рекомендованного для здоровых младенцев [DHSS, 1980]. Однако недоношенные младенцы с желтухой и гипогликемией требуют особого внимания.

Если грудное вскармливание невозможно, то следует использовать препараты сои. Козье молоко не может быть удовлетворительной заменой женского молока для вскармливания младенцев в возрасте до года.

Ослабленные дети в период восстановления от гастроэнтеритов вначале должны получать препараты с минимальными сенсибилизирующими свойствами, такие как регистимил. Важно иметь в виду и вторичную непереносимость дисахаридов.

Диеты, не содержащие антигенов

Многие младенцы и дети с аллергией на пищевые продукты хорошо поправляются при исключении одного или нескольких пищевых продуктов (например, коровьего молока при желудочно-кишечной аллергии младенцев на коровье молоко) или исключении молока, яиц, мяса цыпленка, говядины и известных антигенов, на которые у ребенка сенсибилизация проявляется в форме экземы [Soothill, 1982]. Удовлетворительными заменителями молока являются соевые смеси или регестимил, упоминавшийся выше, либо козье молоко для детей более старшего возраста, но у некоторых детей реакция может быть и на любой из этих продуктов также. Помимо исключения продуктов определенной категории, иногда может быть полезным исключение продуктов определенной категории. Непереносимость может развиваться (данные в отношении аллергии неопределенные) по отношению к различным корригирующим средствам, которые могут быть использованы

при промышленном производстве продуктов питания, особенно к красителям (например, тартразину) и консервантам (например, бензоатам). Самым простым способом диагностики и лечения таких патологических изменений является диета с исключением продуктов домашнего приготовления с применением метода двойного слепого контроля при использовании провоцирующей пробы, когда ребенок выздоравливает, чтобы подтвердить диагноз. Однако эта методика тоже сложна, так как люди забывают, что масло и сыр часто содержат красители. Принципы питания детей и младенцев в общих чертах изложены Francis (1982). Некоторые, особенно дети старшего возраста с реакциями замедленного типа на многие продукты (например, с экземой или мигренью), поправляются только при более сложном решении проблем питания. Назначение олигоантигенной диеты в течение 2 нед [Soothill, 1982], содержащей немного продуктов, отличающихся антигенным составом (например, состоящей из баранины, картофеля, бобов и гороха, соевого молока, яблок, сахара, витаминов без красителей, минеральных солей и воды), может привести к быстрому улучшению. В дальнейшем продукты вводят по одному с недельным интервалом, если симптомы вновь появляются, то продукт, их спровоцировавший исключают, и он может быть вновь введен наряду с плацебо и оценкой реакции по методу двойного слепого контроля, либо в качестве одного продукта для провокации с целью подтверждения его роли в возникновении патологии, либо он может быть введен как часть рациона при контрольных исследованиях с использованием оценки по двойному слепому методу. Следует подчеркнуть, что использование таких диет осуществить трудно, особенно если используются продукты промышленного производства, только грамотные матери могут знать, что казеинат кальция это молоко.

Поскольку аллергия у детей с возрастом нивелируется, то продукты, подлежащие исключению из питания, должны периодически вводиться вновь, приблизительно через год после последней провокации симптомов, начиная с небольших количеств и обязательно под контролем.

Все указанные методы терапии имеют серьезные недостатки и должны проводиться под контролем опытного педиатра и диетолога. Многие дети в настоящее время содержатся на неадекватном режиме питания, что может быть потенциально опасным [Tripp et al., 1979]. Введение пищевого продукта вновь после перерыва, намеренное или случайное, может сопровождаться провокацией анафилаксии или респираторной обструкции. К счастью, больные обычно реагируют симптомами, которые были ранее. Дети с экземой имеют рецидивы экземы, а дети с ангионевротическим отеком реагируют вновь ангионевротическим отеком, но могут быть и исключения. Первая порция вновь вводимого в рацион продукта часто должна употребляться под контролем врача, и препараты, необходимые для лечения анафилаксии должны быть под рукой (см. выше). Диеты создают много сложностей

Лекарствен

Помимо слу
ложных соо
стояниях. о
дуктов, лек
дении боль
(растворить
ывания) м
et al., 1979
тируются п
основным
диеты, а л
другие, та
менее прие
шого клин
при экземе
средств при

Acheson E. I.
colitis. —
Anderson K. J.
sensitivity o
infant food
Atherton D. J.
blind cro
Lancet, 19
Ballen C. L.,
suppleme
crobiol., 1
Chase M. W.
sensitizin
LHSS (Depa
infant fee

социального плана и их следует применять лишь, если симптомы патологии достаточно тяжелые, чтобы оправдать сложности их использования, притом диагноз должен быть подтвержден по крайней мере на основании однократного исследования с плацебо при оценке по методу двойного слепого контроля.

Большое количество разнообразных симптомов иногда относят за счет аллергии на очень широкий диапазон пищевых продуктов и других веществ. Похоже, что у некоторых больных, где хороший эффект получают от использования диет, заболевание имеет психогенное происхождение. Эти аспекты патологии заслуживают внимания, но не исключают необходимости использования диет, лишенных антигенных свойств, при широко распространенных и подтвержденных случаях заболеваний, обусловленных пищевой аллергией.

Лекарственные средства

Помимо случаев использования лекарственных средств при неотложных состояниях (см. выше), а также при аллергических состояниях, обусловленных ингаляцией антигеносодержащих продуктов, лекарственная терапия не имеет большого значения в ведении больных. Однако применение натриевой соли хромогликата (растворить и задержать во рту на несколько минут до проглатывания) может быть эффективным методом лечения [Wraith et al., 1979], особенно у больных, которые лишь частично корригируются при использовании только диет. У детей и младенцев основным принципом лечения является использование строгой диеты, а лекарственные средства, как приведенные здесь, так и другие, такие как аспирин и пидометацин [Lessof et al., 1979], менее приемлемы в детском возрасте и, видимо, не имеют большого клинического значения. Местное применение препаратов при экземе и использование ингаляционных лекарственных средств при астме описано в соответствующих разделах.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Acheson E. D., Truelove S. C. Early weaning in the aetiology of ulcerative colitis. — Br. Med. J., 1961, 2, 929.
- Anderson K. J., McLaughlin P., Devey M. E., Coombs R. R. A. Anaphylactic sensitivity of guinea pigs drinking different preparations of cows milk and infant formule. — Clin. Exp. Immunol., 1979, 35, 454.
- Atherton D. J., Sewell M., Soothill J. F., Wells R. S., Chilvers C. E. D. A double blind cross-over trial of an antigen avoidance diet in atopic eczema. — Lancet, 1978, 1, 402.
- Bullen C. L., Tearle P. V., Steward M. G. The effect of "humanized" milks and supplemented breast feeding on the faecal flora of infants. — J. Med. Microbiol., 1977, 10, 404.
- Chase M. W. Inhibition of experimental drug allergy by prior feeding of the sensitizing agent. — Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1946, 61, 257.
- DHSS (Department of Health and Social Security). Present day practice in infant feeding. — Rep. Hlth Soc. Lab., 18. HMSO, London, 1980.

- Ferguson A., Parrott D. M. V. Histopathology and time course of rejection of allografts of mouse small intestine. — *Transplantation*, 1973, 15, 546.
- Francis D. E. M. *Diets for Sick Children*. 4th edition. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1982.
- Gerrard J. W. In: *Food Allergy—New Prospectives* (ed. Gerrard J. W.). Charles C. Thomas, Springfield, Illinois, 1980.
- Glaser J., Johnstone D. E. Prophylaxis of allergic disease in newborns. — *J. Am. Med. Assoc.*, 1953, 153, 620.
- Goldman A. S., Anderson D. W., Sellars W. A., Saperstein S., Kniker W. T., Halper S. R. et al. Milk allergy. Oral challenge with milk and isolated milk proteins in allergic children. — *Pediatrics*, 1963, 32, 425.
- Grulee C., Sandford H. The influence of breast feeding and artificial feeding in infantile eczema. — *J. Pediatric*, 1936, 9, 223.
- Harrison M., Kilby A., Walker-Smith J. A., France N. E., Wood C. B. S. Cows milk protein intolerance; possible association with gastroenteritis, lactose intolerance and IgA deficiency. — *Br. Med. J.*, 1976, 1, 1501.
- Hide D. W., Guyer B. M. Clinical manifestations of allergy related to breast and cows milk feeding in an infant population. — *Arch. Dis. Childh.*, 1981, 56, 172.
- Hill H. R., Quie P. Raised serum IgE levels and defective neutrophil chemotaxis in three children with eczema and recurrent bacterial infection. — *Lancet*, 1974, 1, 183.
- Jakobsson I., Lindberg T. Cows milk as a cause of infantile colic in breast fed infants. — *Lancet*, 1978, 2, 437.
- Jarrett E. E., Hall E. Selective suppression of IgE antibody responsiveness by maternal influence. — *Nature*, 1979, 280, 145.
- Jenkins H. R., Harries J. T., Pincott J., Soothill J. F. (in preparation).
- Johnstone D. E., Soothill J. F. Prevention of allergic disease. In: *Allergic Diseases of Infancy, Childhood and Adolescence* (eds. C. W. Bierman and D. S. Pearlman). Saunders, Philadelphia, 1980, 346.
- Juto R., Strannegard O. T-lymphocytes and blood eosinophils in early infancy in relation to heredity for allergy and type feeding. — *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1979, 64, 38.
- Kaplan M. S., Solli N. J. Immunoglobulin E in breast fed atopic children. — *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1979, 64, 22.
- Kaufman H., Hobbs J. R. Immunoglobulin deficiencies in an atopic population. — *Lancet*, 1970, 2, 1061.
- Konig P., Godfrey S. Exercise-induced bronchial lability in monozygotic (identical) and dizygotic (non-identical) twins. — *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1974, 54, 280.
- Kuitunen P., Rapola J., Savilahti E., Visikorpi J. K. V. Response of the jejunal mucosa to cows milk in the malabsorption syndrome with cows milk intolerance. — *Acta Paediat. Scand.*, 1977, 62, 585.
- Lesof M. H., Buisseret P. D., Merrett J., Wraith D. G., Youlten L. J. F. Mechanisms involving prostaglandins in food intolerance. — In: *The Mast Cell; its role in health and disease* (eds J. Pepys and A. M. Edwards). Pitman Medical, Tunbridge Wells, 1979, 406.
- Lippard V. M., Schloss O. M., Johnson P. A. Immune reactions induced cows milk proteins. — *Am. J. Dis. Child.*, 1936, 51, 562.
- Littlewood J. M., Crollick A. J., Richards I. D. G. Childhood coeliac disease is disappearing. — *Lancet*, 1980, 2, 1359.
- Manuel P. D., Walker-Smith J. A comparison of three infant feeding formulae for the prevention of delayed recovery after infantile gastroenteritis. — *Acta Paediatrica Belg.*, 1981, 34, 13.
- Matthew D. J., Taylor B., Norman A. P., Turner M. W., Soothill J. F. Prevention of eczema. — *Lancet*, 1977, 1, 321.
- Matthew D. J., Soothill J. F. Complement activation after milk feeding in children with cows milk allergy. — *Lancet*, 1970, 2, 893.
- Moore W. J., Colley J. R. T., Midwinter R. E., Turner M. W., Soothill J. F. (in preparation), 1982.

- Munro J., Brostoff J., Carini C., Zilkha K. Food allergy in migraine. — *Lancet*, 1980, 2, 1.
- Paganelli R., Levinsky R. J., Atherton D. J. Defection of specific antigen within immune complexes. Validation of the assay and its application to food antigen antibody complexes in healthy and food allergic subjects. — *Clin. Exp. Immunol.*, 1981, 46, 44.
- Platts-Mills T. A. E. Local production of IgG, IgA and IgE antibodies in grass pollen hay fever. — *J. Immunol.*, 1979, 122, 2218.
- Robertson D., Paganelli R., Dinwiddie R., Levinsky R. J. Milk antigen absorption in the premature and term neonate. — *Arch. Dis. Child.*, 1982, 57, 369.
- Roberts S. A., Soothill J. F. Provocation of allergic response by supplementary feeds of cows milk. — *Arch. Dis. Child.*, 1982, 57, 127.
- Salk L., Grellong B. A., Straus W., Dietrich J. Perinatal complications in the history of asthmatic children. — *Am. J. Dis. Child.*, 1974, 127, 30.
- Shiner M., Ballard J., Smith M. E. The small intestinal mucosa in cow's milk allergy. — *Lancet*, 1975, 1, 136.
- Sulheim B. G., Ek J., Thune P. O., Baklein K., Bratlie A., Rankin B., Thorsen A. B., Thorsby E. HLA antigen in dermatitis herpetiformis and coeliac disease. — *Tissue Antigens*, 1976, 7, 57.
- Soothill J. F. The atopic child. — In: *Paediatric Clinical Immunology* (eds. J. F. Soothill, A. R. Hayward, C. B. S. Wood). Blackwell, Oxford, 1982.
- Soothill J. F., Stokes C. R., Turner M. W., Norman A. P., Taylor B. Predisposing factors and the development of reaginic allergy in infancy. — *Clin. Allergy*, 1976, 6, 305.
- Stanbury J. B., Wyngaarden J. B., Fredrickson D. S. *The Metabolic Basis of Inherited Disease*, 4th edn. McGraw-Hill, New York, 1978.
- Swarbrick E. T., Stokes C. R., Soothill J. F. The absorption of antigens after oral immunization and the simultaneous induction of specific systemic tolerance. — *Gut*, 1978, 20, 121.
- Taylor B., Norman A. P., Orgel H. A., Stokes C. R., Turner M. W., Soothill J. F. Transient IgA deficiency and pathogenesis of infantile atopy. — *Lancet*, 1973, 2, 111.
- Tripp J. H., Francis D. E. M., Knight J. A., Harries J. T. Infant feeding practices: a cause for concern. — *Br. Med. J.*, 1979, 2, 707.
- Turner M. W., Mowbray J. F., Harvey B. A. M., Brostoff J., Wells R. S., Soothill J. F. Defective yeast opsonization and C2 deficiency in atopic patients. — *Clin. Exp. Immunol.*, 1978, 34, 253.
- Vitoria J. C., Camarero C., Sojo A., Ruiz A., Rodriguez-Soriano J. Enteropathy related to fish, rice and chicken. — *Arch. Dis. Child.*, 1982, 57, 44.
- Waldmann T. A., Wochner R. D., Laster L., Gordon R. S. Allergic gastroenteropathy. A cause of excessive gastrointestinal protein loss. — *N. Engl. J. Med.*, 1967, 276, 762.
- Walker W. A., Isselbacher K. J., Bloch K. J. Intestinal uptake of macromolecules; effect of oral immunization. — *Science*, 1972, 177, 608.
- Whorwell P. J., Holdstock G. M., Wright R. Bottle feeding, early gastroenteritis and inflammatory bowel disease. — *Br. Med. J.*, 1979, 1, 382.
- Wilson J. F., Lahey M. E., Heiner D. C. Studies in iron metabolism V. Further observations on cows milk-induced gastrointestinal bleeding in infants with iron deficiency anaemia. — *J. Pediatr.*, 1974, 84, 335.
- Wraith D. G., Young G. V. W., Lee T. H. The management of food allergy with diet and Nalcrom. In: *The Mast Cell; its role in health and disease* (eds. J. Pepys and A. M. Edwards). Pitman Medical, Tunbridge Wells, 1979, 443.

РЕАКЦИИ НА ПИЩЕВЫЕ ПРОДУКТЫ У ВЗРОСЛЫХ

М. Х. Лессоф (М. Н. Lessof *)

У взрослых, как и у детей, с реакцией на пищевые продукты связывают множество симптомов, и в связи с этим возникли необоснованные заявления. Когда врачи сталкиваются с необычными жалобами, которые не были ранее описаны, у большинства специалистов возникают сомнения или полная неуверенность. Проблема еще более усложняется вследствие отсутствия четких критериев для дифференцировки между патологической установкой к пище, иммунологически подтвержденной пищевой аллергией и непереносимостью пищевого продукта, которая может быть следствием фармакологических ее эффектов либо токсического действия. Кроме того, могут быть случаи идиосинкразии, обусловленные дефектами ферментных систем или неизвестного генеза.

Одной из проблем является недостаточное количество достоверных диагностических тестов, а вследствие этого иногда авторы некритично используют термин «пищевая аллергия», когда речь идет о еще более непонятной непереносимости определенных продуктов. Почти все больные с психической патологией и больные с заболеваниями желудочно-кишечного тракта могут иметь жалобы на неприятные ощущения при употреблении в пищу определенных продуктов в небольших количествах. Такая ситуация сама по себе явно клинически не способствует правильной диагностике. Определения патологии, принятые в настоящее время (глава 2), требуют дополнительных уточнений.

Для подтверждения диагноза пищевой аллергии по крайней мере следует иметь два критерия. Первый заключается в том, чтобы была доказана истинная непереносимость пищевого продукта на основании рецидива симптомов при использовании конкретного продукта, причем рецидив должен быть зафиксирован дважды или более. Вторым критерием является наличие иммунологического компонента, подтверждающего данное заболевание.

Вероятно, самой сложной задачей является установление наличия истинной непереносимости пищевого продукта в тех случаях, когда симптомы носят только субъективный характер, особенно если они позволяют заподозрить психическую патологию. Так как очевидно, что осложнения психологического характера могут возникать, если больной узнает пищевой продукт при его

* Professor of Medicine Guy's Hospital Medical School, London.

приеме внутрь, то в тех ситуациях, где существуют определенные сомнения, следует использовать применение пищи через назогастральный зонд. Установить наличие иммунологических изменений при заболевании является задачей едва ли менее сложной, но иммунологический генез можно предположить, если у больного имеются такие проявления аллергии, как крапивница или астма. В дальнейшем подтверждением могут служить кожные тесты или данные лабораторных исследований о наличии специфических антител на пищевые продукты. Наконец, может возникнуть необходимость доказать, что в результате контакта с определенным пищевым продуктом провоцируется выраженная иммунологическая реакция, либо, что эта реакция может быть специфически изменена при использовании противоаллергических мероприятий.

Непереносимость пищи

Если отсутствуют данные, свидетельствующие об иммунологическом процессе, истинная природа непереносимости пищевого продукта остается неустановленной, даже если она подтверждена при повторном использовании продукта с диагностической целью. Такие симптомы, как рвота, диарея, головная боль, боли в суставах и общая слабость, отнюдь не являются признаками аллергии. Тахикардия, возникающая после прилюдительного применения кофе или чая [Finn, Cohen, 1978], свидетельствует о прямом фармакологическом воздействии кофеина. Боли в животе после употребления молока могут возникать по нескольким причинам, одной из них может быть непереносимость лактозы, которая часто встречается в некоторых группах населения [Blumenthal et al., 1981]. Головная боль, возникающая при употреблении небольших количеств вина, может быть спровоцирована гистаминами [Kalish, 1981] или другими веществами, высвобождающимися при стоянии вина в открытых сосудах [Kaufman, 1981]. Moneret-Vautrin (1979) предположил, что продукты, содержащие много гистамина, такие как сыры, получаемые путем ферментации, консервированные продукты, сосиски, могут имитировать аллергические реакции с развитием сыпи по типу крапивницы. То же самое относится к продуктам, высвобождающим гистамин или содержащим тирамин, таким как шоколад, сыр, консервированная рыба.

Взаимосвязь между непереносимостью определенных продуктов и мигренью или другими формами головной боли представлена в обзоре восьмой главы.

Аллергия или токсичность

В целом в случаях, когда реакция вызвана небольшими количествами вещества, в генезе ее скорее всего лежит аллергический процесс. С другой стороны, реакции на пищевые добавки, такие как мононатрия глутамат [Kwok, 1968], могут быть чисто токсич-

ческого происхождения. Имеются данные о том, что такие вещества, как полихлорированный бифенил, красители, такие как тартразин, и консерванты, такие как бензойная кислота, могут вызывать токсические реакции [Lockey, 1972].

Клинические реакции на токсины, а также на пищевые примеси, вероятно, встречаются гораздо чаще, чем это принято считать. Токсические реакции на химические примеси к пище являются с очевидностью лишь, когда они вызывают вспышки в форме эпидемий с заболевающими необъяснимой природы или с летальным исходом. Несомненно, встречаются и не тяжелые спорадически возникающие случаи интоксикации, но их идентифицировать значительно сложнее, особенно если они к тому же обусловлены и особенностями восприимчивости отдельных индивидуумов. В период последней вспышки токсико-аллергического синдрома, обусловленного примесями в сурепном масле [Tabussas, 1981], симптомы варьировали и проявлялись в форме лихорадки, сыпей, мышечных болей, головной боли и слабости в сопровождении интерстициальных пневмоний, лимфаденопатии, гепатоспленомегалии, отека мозга и эозинофилии и в 43% наблюдали повышение уровня IgE. Впоследствии часто наступала фаза хронической интоксикации, вероятно, вызванная высвобождением токсических олеоанилидов из поврежденных клеток. Тем не менее некоторые члены семей, в которых употреблялось загрязненное масло, либо совсем не имели интоксикации, либо она носила острый, но скоропроходящий характер, в то же время в тех семьях, члены которых принадлежали к типам HLA DR3 или DR4, особенно часто развивалась фаза хронической интоксикации [Viscario et al., 1982]. Такие примеры, подобные этому «синдрому испанского масла», очень демонстративно показывают вариабельность индивидуальной реакции на пищевые примеси даже в таких тяжелых случаях, как этот, при котором причина установлена. Когда симптомы не тяжелые и более смазанные, их распознавание и диагностика значительно сложнее.

Сложные взаимосвязи между реакциями на химические вещества и лекарственные средства еще более усложняют проблему. Больные, которые реагируют на искусственные красители, часто также имеют идиосинкразию к ацетилсалициловой кислоте. Однако до сего времени не установлено, являются ли такие реакции фармакологической идиосинкразией, имеют токсический характер или в основе их лежит иммунологический процесс [Stenius, Lemola, 1976; Harnett et al., 1978].

В случае реакции на аспирин почти всегда отмечаются повышенный уровень IgE или другие признаки аллергической реакции. На основе клинической оценки такие реакции, как астма, ринит или экзема, сами по себе говорят за аллергическую природу или по крайней мере являются псевдоаллергической идиосинкразией. В исследованиях, проведенных на 205 больных с повышенной чувствительностью к ацетилсалициловой кислоте, которые были тщательно обследованы [Speer et al., 1981],

у 133 человек наблюдалась крапивница или ангионевротический отек, у 73 — астма, у двух больных развился анафилактический шок. Кроме того, 90% из них имели повышенную чувствительность к ингаляционным агентам, пищевым продуктам и/или другим лекарственным средствам, из них 153 человека (74%) не переносили хотя бы один пищевой продукт. Взаимосвязь между идиосинক্রазией к ацетилсалициловой кислоте и непереносимостью к пищевым продуктам в течение длительного времени относили за счет содержания салицилатов в некоторых растительных продуктах. В исследованиях этой группы пищевыми продуктами, которые вызывали реакции, были у 97 человек молоко, у 62 — шоколад, а также цитрусовые, томаты, яйца, зерновые, бобовые, ветчина, морские панцирные, пищевые красители и некоторые овощи. Авторы обращают внимание, что подавление синтеза простагландинов или увеличение синтеза других метаболитов арахидоновой кислоты не могут быть объяснением такой тесной взаимосвязи с пищевыми реакциями, они не могут служить также объяснением еще более частой реактивности на ингаляционные аллергены. До сего времени не существует установки для дифференцирования идиосинক্রазии к ацетилсалициловой кислоте от иммунологических реакций на этот препарат.

Повышенная чувствительность на пищевые продукты и лекарственные вещества может сосуществовать у одного и того же лица, и их появления в равной мере позволяют предполагать как идиосинক্রазию, так и аллергическую реакцию. Установить истинный механизм иногда бывает трудно. Даже когда реакция на пищу носит явно характер аллергии и сопровождается высоким уровнем IgE и клиническими проявлениями, типичными для аллергии, не всегда эта реакция обусловлена именно самим пищевым продуктом. Одной из известных причин такой реакции могут быть примеси антибиотиков или других препаратов, например, у больных с аллергией на пенициллин может развиваться реакция на следы пенициллина в молоке коров, которые получали этот препарат. Реакция может быть также обусловлена примесью афлатоксина вследствие роста плесневого гриба на разного рода зерне или бобовых [Fries, 1981].

Перекрестная чувствительность является еще одной проблемой, которая заключена в том, что аллергическая реакция на один единственный белок может быть спровоцирована многими пищевыми продуктами. Соевые бобы, которые в настоящее время широко применяются в пластиках и многих других промышленных материалах, могут быть причиной сенсibilизации ко всем этим материалам, а также к родственным ботанически бобовым, таким как горох, фасоль, чечевица [Fries, 1971]. Однако некоторые пищевые продукты обладают особенно выраженной способностью вызывать сенсibilизацию. К таким продуктам чаще всего относят яйца, молоко, рыбу и злаковые, значительную роль играют также шоколад и ягоды [Speer, 1973]. Другие пищевые продукты также могут провоцировать повышенную чувствительность

Таблица 5. Основные пищевые продукты, вызывающие симптомы непереносимости *

Молоко (46)	Рыба/морские панцирные (22)
Яйца (40)	Пшеница/мука (9)
Орехи/земляные орехи (22)	Шоколад (8)
Кроме того: искусственные красители (7)	
свинина/ветчина (7)	
мясо цыпленка, томаты, ягоды, сыры (6 каждый)	
Из 20 других продуктов четыре раза упоминались дрожжи и дважды кофе и чай	

* На основании исследований, проведенных у 100 больных [Lessof et al., 1930b].

(табл. 5), в целом многие сотни пищевых агентов описаны как причины появления симптомов у отдельных больных.

До сего времени остается предметом исследований поиск причинного фактора, вызывающего аллергическую реакцию на конкретные продукты. Реакция на некоторые виды рыбы, такие как треска и на креветки, по-видимому, обусловлена специфичным протеином, охарактеризованным в работах Aas и Lundkvist (1973) и Hoffman с соавт. (1981), но реакция на другие пищевые продукты может быть обусловлена различными веществами, которые в каждом индивидуальном случае могут отличаться. Диагноз аллергии на пшеничные продукты было поставить трудно до того, пока не была разработана методика биопсии тощей кишки, которая позволила дифференцировать целиакию от случаев аллергии. Однако диарея, связанная с чувствительностью к глютену, может встречаться и без признаков целиакии [Cooper et al., 1980], и, кроме того, могут быть больные, которые реагируют только на белую муку или только на продукты, приготовленные из пшеницы.

Хотя проблема аллергии на молоко касается главным образом детской патологии, следует обратить внимание на эту форму аллергии, которая лучше изучена в сравнении с реакциями на другие продукты. В молоке имеется по крайней мере 20 белков, но казеин, α -лактальбумин, β -лактоглобулин и бычий сывороточный альбумин чаще всего являются причинными факторами реакций непереносимости. Реакция на единственный аллерген является исключительной, чаще реакция наблюдается на два протеина или более [Goldman, Heiner, 1977]. В молоке могут присутствовать пенициллины и другие антибиотики [Bahna, Heiner, 1980]. Когда белки молока сами по себе являются причинными факторами побочной реакции, практически очень важно знать, что термическая обработка, сопровождающаяся денатурацией, иногда может быть защитным фактором [Fries, 1947]. Поэтому в некоторых случаях дополнением к диете может быть молоко, предназначенное для длительного хранения, которое в настоящее время стало широко применяться в питании.

ПАТОГЕНЕЗ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ

Самые различные факторы могут дополнять патогенетический механизм заболеваний, обусловленных пищевой аллергией. Недостаточность секреции IgA является фактором, предрасполагающим к инфекции или снижающим резистентность барьера слизистых оболочек. Дефекты в слизистой кишечника дают возможность всасываться большим молекулам, обладающим свойствами аллергенов, из просвета кишечника. Характер реакции каждого организма на такие молекулы свидетельствует о значительной вариабельности их у отдельных лиц. В семьях с атопией тенденция к появлению IgE у отдельных представителей в отношении пищевых аллергенов может быть фактором, предрасполагающим к заболеванию. Кроме того, внешние факторы, такие как вирусные инфекции, могут служить провоцирующим фактором у ранее здоровых лиц [Frick et al., 1979]. Склонность к образованию иммунных комплексов в очень больших количествах либо типа, который длительно циркулирует в крови, может провоцировать аллергические или воспалительные реакции у чувствительных пациентов [Proceedings of the First Food Allergy Workshopp, 1980]. Дефицит компонентов системы комплемента, такого как C₂ [Turner et al., 1978], или дефекты в фагоцитирующей способности лейкоцитов [Soothill, 1976] могут вести к неэффективному захвату иммунных комплексов, которые вследствие этого длительно остаются в циркулирующей крови вместо того, чтобы элиминироваться ретикулоэндотелиальной системой. Дополнительное подключение реакции, опосредуемой через клеточные механизмы, может усиливать и удлинять любую патологическую реакцию.

В главе 4 обсуждалась патологическая физиология пищевой аллергии с кишечными проявлениями. С клинической точки зрения болезнь пищевой аллергии может быть нескольких типов. Если доминирующей реакцией является реакция немедленного типа, то любая связанная с ней иммунологическая реакция склонна протекать с вовлечением IgE антител к провоцирующему пищевому фактору, с диагностическими целями можно использовать определение специфических IgE антител для подтверждения аллергического генеза патологии либо можно использовать более косвенные свидетельства высвобождения местных медиаторов, таких как гистамин или простагландины [Buisseret et al., 1978]. При этом могут наблюдаться признаки нарушения проницаемости кишечника, хотя значение этого факта пока не определено [Jackson et al., 1981].

В тех случаях, когда развиваются реакции замедленного типа, скорее всего они не полностью зависят от IgE, и, более того, IgE могут не вовлекаться совсем. Требуется исключить псевдоаллергические реакции (см. глава 7); однако даже у больных с выраженной атопией реакции замедленного типа на пищевые продукты, всосавшиеся в кишечнике, не всегда сопровождаются положительными кожными реакциями либо могут сопровождаться

только замедленной кожной реакцией через 4—6 ч после экспозиции к антигену. Поэтому возникли обоснованные предположения о том, что IgE антитела представляют собой только определенную часть иммунологической реакции и что антитела класса IgG или другие факторы могут быть вовлечены в реакцию. Подгруппа IgG, стабильная при 56 °C, может выполнять функцию «краткосрочного сенсибилизирующего антитела» в отношении кожи или других тканей, которое тоже включается в иммунологический процесс данного типа [Parish, 1978; Pepys et al., 1979]. Поэтому, очевидно, в будущем могут быть разработаны дополнительные диагностические тесты, основанные на определении подклассов антител IgG. Существует предположение, что выявление IgG-антител на яйца и молоко может служить основанием для предположения о генезе бронхиальной астмы, обусловленном аллергией на эти пищевые продукты [Gwynn et al., 1982].

Наличие циркулирующих антител класса IgG на молоко или другие пищевые продукты может быть обнаружено при язвенном колите даже в тех случаях, когда у больного нет признаков непереносимости этих продуктов [Wright, Truelova, 1956]. Антитела IgG на глютен были обнаружены при региональном воспалении, хотя клинических признаков глютеновой энтеропатии не наблюдали Unsworth с соавт. (1981). На основании этих наблюдений было сделано предположение, что антитела этого типа являются лишь «подчипшающей» реакцией на избыточные количества протеина, который может всасываться через изъязвленные слизистые оболочки. Разумеется, это не означает, что все IgG антитела по отношению к пищевым ингредиентам следует игнорировать. В частности, в случаях повышенной чувствительности на яичный белок и рыбу было показано, что наличие IgG-антител на пищу сопровождается активацией ферментов системы комплемента и клиническими проявлениями в форме крапивницы или астмы. Даже если присутствие IgG-антител на пищевые вещества не может служить прямым объяснением для более смазанных реакций на пищевые антигены, возможно, что их действие может быть осуществлено не прямо, а через образование иммунных комплексов [Brostoff et al., 1979; Paganelli et al., 1979, 1981]. Как ранние, так и поздние реакции могут быть в таком случае объяснены либо различными иммунологическими механизмами, либо такими совершенно иными процессами, как неиммунологический «псевдоаллергический» ответ Moneret-Vautrin. Следует подчеркнуть, что выявление IgG-антител [Dannaeus et al., 1979] или циркулирующих иммунных комплексов еще не доказывает того, что именно они являются причиной симптомов у больного. Циркулирующие иммунные комплексы могут быть обнаружены у лиц, которые вообще не имеют никаких симптомов [Paganelli et al., 1979, 1981], а их длительное пребывание в крови может быть не следствием пищевой аллергии, а замедленного клиренса иммунных комплексов, что наблюдается, например, при таких заболеваниях, как гломерулонефрит [Cairns et al., 1981]. Поиск

иных иммунологических механизмов при непереносимости пищевых продуктов продолжается до сего времени. Реакции, связанные с IgE, явно не объясняют всех синдромов, которые могут наблюдаться, даже когда они очень показательны. Например, клинически выраженная повышенная чувствительность к коровьему молоку у младенцев может вести к появлению изменений, сходных с теми, которые возникают в слизистой тонкого кишечника при глютеновой энтеропатии, но при этом интересно, что изменения слизистой, которые возникают при экспозиции к глютену в более позднем периоде, практически не подкрепляются данными о IgE ответе. С другой стороны, гистологически могут быть обнаружены изменения, позволяющие предположить реакцию Артюса [Anand et al., 1981]. Хотя иммунологическая природа патологии при глютеновой энтеропатии подвергается сомнению [Cornell, Rolles, 1978], но вызывает сомнение и то, что заболевание может быть вызвано лишь токсическим воздействием промежуточных метаболитов глютена. Имеются сведения об аналогичных изменениях слизистой оболочки при непереносимости к соевому белку, где эффекты глютена были исключены [Ament, Rubin, 1972].

Хотя изменения иммунологического характера интерпретировать трудно, но они явно имеют важное значение во многих случаях при непереносимости к пище. Однако до сего времени остается потребность в более совершенной методологии, если возникает необходимость установить, какую роль в патологии играют идиосинкразия, псевдоаллергические и фармакологические эффекты, реакции IgE и IgG, иммунные комплексы и реакции повышенной чувствительности замедленного типа.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

Если допускается, что пищевые продукты являются причинным фактором в возникновении определенных симптомов, то на первой стадии диагностики следует убедиться, что симптомы исчезают при исключении из питания подозреваемого токсического фактора. Самой простой методикой решения такой задачи является использование некоторых диет, исключающих присутствие определенных пищевых факторов, как это представлено ниже в разделе о ведении больного, а в дальнейшем больному можно назначить провоцирующий продукт. Диеты с исключением определенных факторов варьируют от самых простых до очень сложных. В каждом случае стоит цель установить такой режим питания, при котором у больного исчезают симптомы заболевания, после чего исключенные продукты вводятся постепенно, пока не будет отработана приемлемая диета или пока не наступит рецидив симптоматики. Рецидив симптомов в период расширения режима питания является показанием для перехода вновь на более ограниченный рацион. Как и при использовании любой

диеты, необходимо быть уверенными в том, что установленный рацион является полноценным с точки зрения удовлетворения потребностей организма. Диеты, предусматривающие исключение продуктов, вызывающих патологию, могут устанавливаться в три этапа:

1) устранение наиболее подозреваемого продукта (например, морских панцирных или молока);

2) применение эмпирически отработанной диеты с исключением основных факторов, способных вызвать патологическую реакцию (исключаются искусственные красители, консерванты и самые распространенные пищевые аллергены, такие как молоко и молочные продукты, яйца, рыба и орехи);

3) в тяжелых неконтролируемых случаях (как при ангионевротическом отеке) применение очень простой «элементарной» диеты служит цели контроля над симптомами патологии благодаря исключению из употребления практически всех известных аллергенов, таким образом достигается исходный уровень, на фоне которого вводится более полноценный пищевой рацион.

В различных клиниках при исследовании продукта, подозреваемого в качестве источника развития пищевой аллергии, методы наблюдения отличаются. У пациентов с изменениями со стороны психики, которые сами поставили себе диагноз «пищевая аллергия», наиболее простыми способами являются консультация психиатра и серийное использование различного состава диет через назогастральный зонд для установления правильности диагноза или его исключения. Необходимость в жидких «элементарных диетах» возникает редко, но если такая диета требуется, то применение «натуральной» воды в фабричной упаковке может послужить для идентификации исключительно редких случаев чувствительности к таким широко применяемым химическим веществам, как пластмассы, которые имеются даже в водопроводной воде. Иногда может быть оправдано применение таких препаратов, как «Vivonex», несмотря на то что они сами по себе не лишены полностью химических примесей.

Эффект провоцирующего фактора питания легче установить, если он вводится у больного, который благодаря использованию диеты с исключением предполагаемых провоцирующих факторов не имеет клинических симптомов патологии. В тех случаях, где симптомы ярко выражены и проявляются такими объективными изменениями, как крапивница, ангионевротический отек или астма, исследования с применением метода слепого контроля не являются необходимостью. В других случаях, как, например, у детей с аллергией на коровье молоко или при глютеневой энтеропатии у больных любого возраста, может встать вопрос о необходимости биопсии слизистой тощей кишки, чтобы убедиться в провокации специфических изменений под влиянием подозреваемого пищевого продукта.

В тех случаях, где наблюдается непереносимость к определенным продуктам без четких клинических признаков иммуно-

логической реакции, для уточнения диагноза требуются дальнейшие диагностические исследования для подтверждения пищевой аллергии.

Кожные тесты просты, дешевы, они дают информацию через 10—15 мин при условии, что диагностические субстраты достаточно стандартизованы с целью устранить вероятность неспецифических реакций [Lessoif et al., 1980a]. При использовании пищевых экстрактов для ориентировочного обследования большого контингента лиц, посещающих аллергологическую клинику, было установлено, что 3—4% больных реагируют «ложной положительной реакцией». При обсуждении этого наблюдения Воск и его сотрудники (1977) предположили, что повышенная чувствительность невысоких степеней может протекать без выраженных клинических отклонений. Это утверждение приобретает обоснованность благодаря самым последним оценкам, полученным на основании результатов лабораторных исследований радиоаллергосорбентными методами, которые позволили выявить в таких случаях корреляцию между кожными пробами и лабораторными данными о реакции IgE антител. Eriksson (1977) подтвердил ценность кожных проб, показав, что у больных с аллергией на самые распространенные ингаляционные аллергены в 77% наблюдается корреляция между кожными пробами и клиническими проявлениями при экспозиции к аллергенам.

Выбор между кожным прик-тестом и внутрикожным тестом остается предметом противоречий главным образом между специалистами разных континентов. Однако установлен факт, что при использовании различных объемов жидкости, проникающих через эпидермис (около 0,05 мл для внутрикожного метода и 10^{-6} мл для прик-теста [Squire, 1952]), получают близкие результаты [Harries M., персональное сообщение]. При использовании объемов, отличающихся в 200—1000 раз, необходимо использовать соответственно более концентрированные растворы для прик-теста, чем для внутрикожного метода.

Исследовались корреляции между кожными методами и другими тестами, но за исключением нескольких продуктов, таких как яйца, орехи, рыба и реже молоко, тесты, основанные на определении IgE, оказались малоинформативными диагностическими методами даже для тех больных, у которых клинические проявления были типичными для иммунологических реакций. В таких случаях эти тесты могут оказаться в равной мере и мало чувствительными, и малоспецифичными. До некоторой степени это можно объяснить использованием грубых пищевых экстрактов, которые либо содержат неполный антиген, либо включают вещества, способные провоцировать неспецифическое высвобождение гистамина. Если допустить, что при всех иммунологических реакциях следует проверять наличие процессов с участием IgE, то возникают следующие вопросы; какова природа таких процессов и в какой временной период появляются антитела этого класса.

Тесты высвобождения лейкоцитарного гистамина были тщательно исследованы [Bock et al., 1977], но они очень громоздки технически и не всегда достоверны. С другой стороны, радиоаллергосорбентные тесты (РАСТы) и сравнительные лабораторные методы по определению IgE антител обладают высокой чувствительностью. Поскольку они тоже не лишены недостатков, так как могут давать неспецифические положительные результаты, обусловленные, например, лектинами или отдельными растительными продуктами, то они постепенно утрачивают свое значение. Быстрое совершенствование методов, основанных на тестах определения IgE, можно ожидать при усовершенствовании техники их выполнения и с выявлением углеводных факторов, дающих перекрестные реакции, которые могут присутствовать в различных продуктах растительного происхождения [Aalberse et al., 1981].

В настоящее время исследуются антитела из других классов иммуноглобулинов, а не только IgE, поскольку обнаружены иммунные комплексы, содержащие пищевые антигены и иммуноглобулины из различных классов [Paganelli et al., 1981]. Клинически наиболее ценными до настоящего времени остаются кожные тесты и РАСТы.

Недостатки кожных прик-тестов и РАСТов широко обсуждались [Lessoif, 1981]. Для того чтобы они стали основой для точной диагностики, необходимо их совершенствование как в плане тест-субстратов, так и самой диагностической методологии.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Такие проявления, как анафилактический шок, могут развиваться через несколько минут и у детей могут быть спровоцированы молоком в объеме меньше 1 мл [Savilahti, 1981]. Самые различные симптомы могут наблюдаться клинически, в том числе со стороны желудочно-кишечного тракта, такие как боли, вздутие живота и запоры. Кроме того, более общие признаки аллергии могут сопутствовать кишечным проявлениям (рис. 12).

Реакции немедленного типа и поздние реакции

Развитие реакций немедленного типа через несколько минут после употребления в пищу определенных продуктов может быть выражено в форме опухания языка или губ, усиленной секреции слизистой носовой полости либо в форме таких проявлений, как крапивница, астма или экзема. Все эти клинические проявления дают основание предположить наличие аллергической реакции, опосредуемой через IgE, хотя такие же проявления могут быть при «псевдоаллергических» реакциях, поэтому не исключены ошибки в интерпретации генеза патологии (см. главу 7). В случае аллергического генеза обычно повышен общий уровень сывороточных иммуноглобулинов. И если имеются специально при-

Последовательность развития симптомов непереносимости пищи

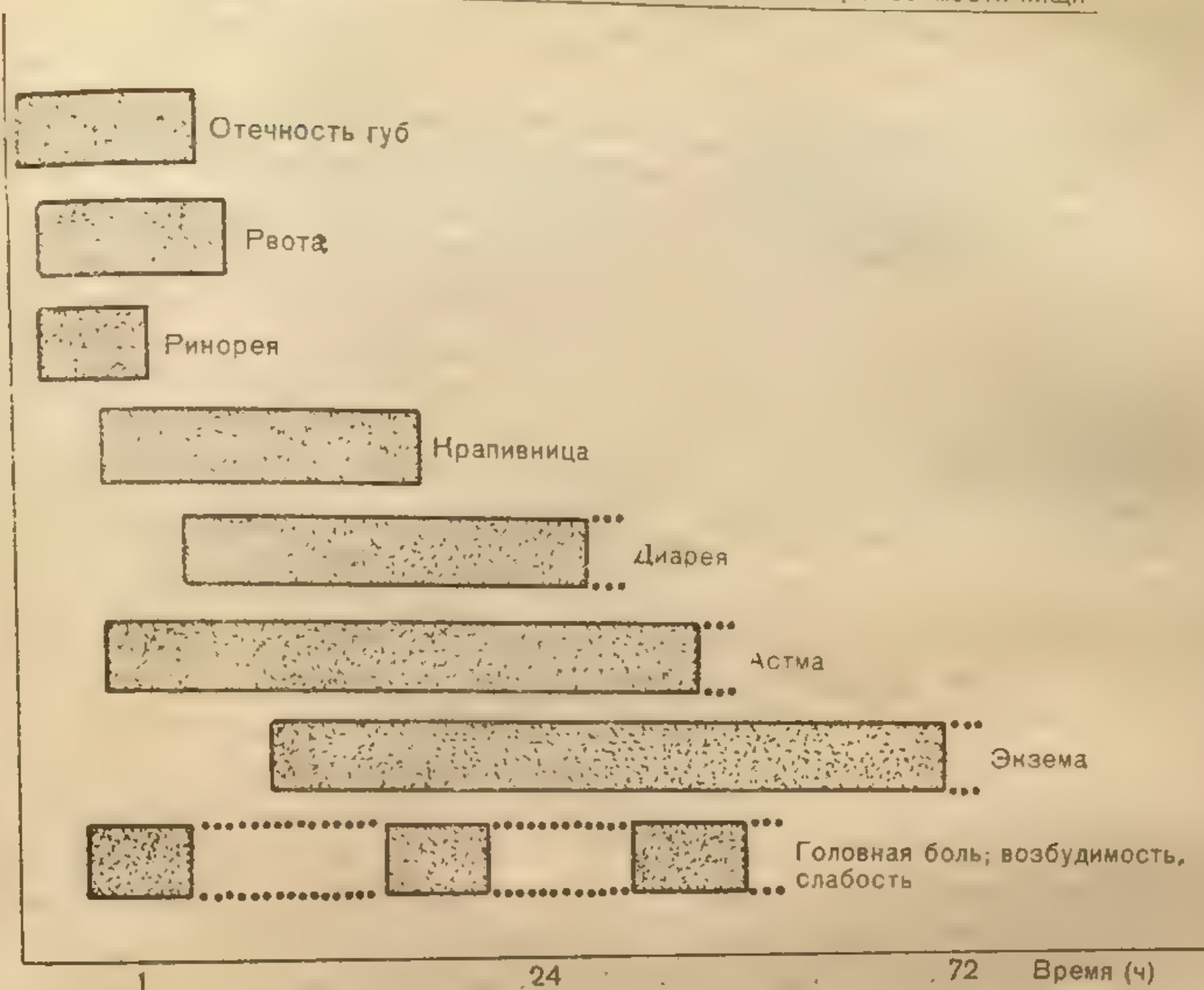


Рис. 12. Непереносимость пищи — симптомы и последовательность их развития во времени.

готовленные экстракты подозреваемых пищевых факторов, как правило, удается установить положительные реакции при исследовании кожного прик-теста и положительные ответы РАСТ.

В тех случаях, когда симптомы патологии развиваются позднее чем через час после употребления пищевого продукта, а также когда они появляются только после повторных приемов одного и того же продукта, признаки реакции, опосредуемой через IgE, обнаруживаются реже, и в такой ситуации труднее поставить точный диагноз и обнаружить доказательства иммунологической реакции любого типа. В таких случаях самым важным средством диагностики является метод исключения подозреваемых продуктов питания и последующей экспозиции, чтобы установить связь патологии с пищей.

Когда подтверждается непереносимость к пищевым факторам, особенно если симптомы связаны с изменениями со стороны желудочно-кишечного тракта, следует оценить вероятность неаллергического генеза непереносимости, в том числе непереносимость лактозы и состояний, связанных с дефицитом дисахаридаз в целом, вероятность пептической язвы и камней желчного пузыря, цистического фиброза, кишечной инфекции в стертых формах, психических изменений и фармакологических эффектов кофеина.

Когда все эти формы патологии исключены, остаются больные, у которых, по последним данным, в 93 случаях из 100 имеются признаки аллергических реакций вне желудочно-кишечного тракта, такие как экзема, астма, крапивница, ангионевротический отек, аллергический насморк либо анафилактическая реакция [Lessoif с соавт., 1980b]. Поэтому возникло предложение, что диагноз пищевой непереносимости следует изменять на пищевую аллергию только в тех случаях, когда имеются явные признаки аллергических реакций либо положительные результаты кожных тестов или РАСТ. Даже в тех случаях, где признаки аллергии клинически проявляются отчетливо, например в форме крапивницы, все-таки не исключена вероятность иного механизма, такого, например, как неиммунологическое высвобождение гистамина или фармакологические эффекты пищевых аминов.

ЭФФЕКТЫ СО СТОРОНЫ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Помимо рвоты, диареи или болей в животе, и другие симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта сходны у взрослых и детей, и они включают чувство распирания в животе, запоры и различные симптомы, обусловленные малабсорбцией или белковой недостаточностью вследствие энтеропатии. Зуд в анальной области является частой жалобой у больных с диареей, а у больных с непереносимостью коровьего молока может развиваться геморрагический проктит [Buisseret et al., 1978]. Аллергические реакции на пищевые продукты могут развиваться не только при использовании их внутрь в желудочно-кишечный тракт. Так, у сенситивизированных лиц на запах рыбы могут развиваться ринит, астма, а при местном контакте может провоцироваться сосудистый отек в области лица или в ротовой полости. Определенный латентный период в появлении симптомов создает впечатление, что они возникают вследствие сенситизации алиментарным путем, а не вследствие вдыхания запаха или через кожную поверхность лица. В таких случаях, когда имеется латентный период, также могут развиваться системные реакции, в том числе и анафилактические реакции, шок, бронхиальная астма, крапивница и экзема.

В табл. 6 представлены симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта, которые могут быть обусловлены аллергией. Хотя они были описаны главным образом у детей, но иногда они развиваются и у взрослых. Могут возникать кишечные кровотечения и железодефицитная анемия [Wilson et al., 1964]. В дополнение к диарее могут развиваться гипопротемия и эозинофилия, у описанных Waldmann с соавт. (1967) шести детей с такими клиническими проявлениями было подчеркнуто наличие других проявлений аллергии, таких как выделения из носа, бронхиальная астма и экзема. Синдром малабсорбции вследствие непе-

переносимости коровьего молока, вероятно, встречается значительно чаще, чем представляли раньше, так как Kuitunen с соавт. (1975) описали 54 случая этой патологии.

Таблица 6. Реакции желудочно-кишечного тракта на пищу

1. Прямые	Рвота, диарея, боли, вздутие, запоры
2. Вторичные	«Целпакня-подобные», кровопотери, дефицит железа, стеаторея, энтеропатия с потерями белка, эозинофильный гастроэнтерит
3. Отдаленные эффекты	Аллергический насморк, серозный отит, астма, крапивница, экзема, ангионевротический отек, анафилаксия

Эозинофильный гастроэнтерит

Эозинофильный гастроэнтерит является загадочным синдромом, который иногда имеет аллергическую природу, но не всегда. При этой патологии наблюдают диффузную эозинофильную инфильтрацию, как правило, в пилорической части желудка и одновременно с эозинофилией в периферической крови, которая не связана с кишечными гельминтозами, васкулитом, новообразованиями или какой-либо иной известной патологией локального характера. Из семи пациентов, описанных Klein с сотрудниками, и еще 28 больных, представленных только по описанию историй их заболевания [Klein et al., 1970], у 16 лиц имелись другие аллергические заболевания, клиническая картина которых варьировала от аллергического ринита до ангионевротического отека, крапивницы и астмы. Распознать реакцию на конкретные пищевые продукты трудно, так как даже когда патология обостряется после употребления определенного пищевого продукта это еще не всегда означает, что устранение именно этого продукта из диеты приведет к ремиссии симптомов. У младенцев и детей описаны ремиссии при исключении молока из питания [Waldmann et al., 1967], однако не всегда ремиссия может быть стойкой, если не применяются кортикостероиды, которые остаются наиболее действенными средствами в решении подобных проблем. В обзоре, представленном Klein с соавт. (1970), 18 больных имели ремиссию при исключении продукта, вызывающего патологию, которая поддерживалась применением кортикостероидных средств.

В большинстве случаев эозинофильной инфильтрации желудочно-кишечного тракта поражение слизистой минимально, а инфильтрированы главным образом более глубокие слои стенки кишечника. Поэтому диагностическая ценность биопсий, при которых могут быть зарегистрированы лишь поверхностные изменения слизистой кишечника, вызывает сомнения. Однако, хотя биопсия слизистой тощей кишки иногда и дает основания для ошибочной диагностики эозинофильной гранулемы, полиартериита или рака желудка, но, по-видимому, она может оставаться в арсенале вспо-

могательных тестов при диагностике, в частности, для тех больных, у которых в крови выявляется эозинофилия и имеются другие типичные для этой патологии признаки, указанные выше. Если развивается сужение пилорической части и становится оправданной лапаротомия, то у таких больных выявляется утолщение мышечного слоя и всей стенки кишечника в целом параллельно прогрессированию заболевания. В некоторых случаях происходят изменения в субсерозном слое и в асцитической жидкости находят выраженную эозинофилию.

Выявление пищевой аллергии при данной патологии имеет большое клиническое значение, поскольку ее наличие дает хоть какие-то надежды на то, что процесс может быть приостановлен. Реакции на пищу могут быть опасными. В период использования пищи описаны случаи внезапной смерти, обусловленной отеком желудка и дуоденальной области [Salmon, Paulley, 1967].

В настоящее время ясно, что недостаточно определить один пищевой продукт, провоцирующий патологическую реакцию. В случае, описанном Nelson и соавт. (1979), девочка в возрасте 9,5 мес, белокожая, поступила с гастроэнтеропатией, сопровождавшейся потерями белка, получала парентеральное питание с использованием элементарных диет, на фоне которого быстро снизилось количество эозинофилов и она стала стабильно набирать вес. При биопсии тощей кишки обнаружено восстановление сглаженных ворсин и исчезновение подслизистого отека, и через 6 мес ведения больной на элементарной диете «Vivonex» появилась возможность к переходу на полный рацион, за исключением молока, яиц и пшеничных продуктов. Рецидивы провоцировало не только молоко. Использование продуктов из пшеницы сопровождалось повышением числа эозинофилов с 10 до 27 при подсчете общей формулы крови.

Ясно, что с терапевтической точки зрения проблема эозинофильных гастроэнтеритов далека от разрешения. Использование рациона питания, лишённого продуктов, способных спровоцировать патологию, имеет определенную ценность, если при этом может быть обеспечен полноценный рацион питания [Caldwell et al., 1975]. Даже при таких условиях может возникнуть необходимость в использовании кортикостероидов в дополнение к ограниченному рациону и только тогда достигается успешное устранение симптомов патологии.

Помимо отдельных случаев лечения эозинофильного гастроэнтерита, существуют другие причины, заставляющие уделять внимание вопросу множественной пищевой аллергии, которая может сопровождаться эозинофильным гастроэнтеритом. Существуют противоречия в вопросе, являются ли пищевые аллергии достаточно серьезной патологией, чтобы угрожать жизни и чтобы требовалось применение элементарных диет или регулирование состояния окружающей больного среды. Среди опубликованных случаев заболевания эозинофильным гастроэнтеритом очень немногие больные страдают такими тяжелыми проявлениями аллергии.

Язвенный колит и геморрагический проктит

В то время как связь между язвенным колитом у взрослых и пищевой аллергией остается сомнительной, имеются убедительные данные, на основании которых можно предположить, что среди больных с воспалительной патологией кишечника существует подгруппа, в которой аллергические механизмы играют важное значение в патогенезе. Rosenkrans с соавт. (1980) изучал 12 больных, страдающих проктитом, ни у одного из них не было признаков воспаления за пределами сигмовидной кишки. Гистологически было обнаружено значительное повышение в собственной пластине клеток, содержащих IgE, хотя аллергии к определенной пище не было обнаружено, но у восьми больных с выраженными клиническими проявлениями патологии, при которых было необходимо лечение, наступило улучшение при назначении внутрь динатриевой соли хромогликата.

КОЖНЫЕ РЕАКЦИИ

Реакции на пищевые продукты не ограничены желудочно-кишечным трактом. Среди периферических эффектов, которые могут возникать как реакция на пищу, кожные реакции не являются редкостью. В наших собственных наблюдениях из 100 больных с пищевой непереносимостью у 22 наблюдалась крапивница или ангионевротический отек, которые, как правило, проявлялись через 1—2 ч после приема провоцирующего патологию пищевого продукта. Еще у 37 в анамнезе была экзема, которая имела тенденцию к незаметному появлению и исчезала постепенно. Другие больные отмечали, обычно в детском возрасте, развитие макулезных или папулезных высыпаний после употребления мороженого, цветных конфет или различных других пищевых продуктов. Поскольку такие проявления, как правило, не требовали лечения, о них вспоминали с трудом и в историях болезни о них сведений часто не было.

Крапивница

Крапивница является симптомом, а не заболеванием, и она может возникать по разным причинам. Наиболее часто встречаются следующие:

- 1) аллергия с вовлечением процесса активации тучных клеток с участием механизма, опосредуемого через IgE;
- 2) фармакологическое воздействие главным образом за счет аминов из пищевых продуктов;
- 3) активация комплемента через посредство откладывания иммунных комплексов (как при васкулитах);
- 4) активация комплемента через другие механизмы, в том числе вследствие дефектов в самой системе комплемента [Chodirker et al., 1979];

5) неиммунологическая стимуляция высвобождения медиатора — холпнергическая и физическая крапивница, спровоцированная такими стимулами, как холод, тепло, свет, сдавливание, вибрация, физическая нагрузка либо эмоциональный стресс [Dahl, 1981b].

Крапивница сопровождается отеком и покраснением кожи с периодическим накоплением жидкости в дерме, вызванным внезапным повышением проницаемости сосудов в определенной зоне. Высыпания обычно зудящие, форма их меняется поминутно, длительность от $1/2$ ч до 72 ч или более. Там, где отечная реакция носит более распространенный характер и вовлекает более глубокие ткани, используется термин ангионевротический отек, эти два типа сыпей могут сменять друг друга или наблюдаться одновременно. Из этих двух реакций более тяжелая — ангионевротический отек, так как если при этом вовлекается голосовая щель или если развивается анафилаксия, то создается угроза жизни.

Хотя тканевая жидкость из области поражения при крапивнице не может быть исследована прямо, но многие сведения можно получить из наблюдений Kaplan с соавт. (1978), которые исследовали содержимое кожных пузырьков пациентов с хронической крапивницей и обнаружили, что жидкость содержит больше гистамина, чем у лиц контрольной группы. Более того, при интрадермальном введении жидкости с целью стимуляции высвобождения эндогенного гистамина у пациентов могут возникать местные изменения в форме некротизирующего васкулита [Braverman, Yen, 1975; Gower et al., 1976]. Используя эту методику, Dahl (1981b) показал, что в стенках кровеносных сосудов дермы происходит отложение СЗ, возможно, это свидетельство того, что завершилось отложение иммунных комплексов.

Из этого не следует, что гистамин является единственным медиатором. Введение в кожу различных медиаторов — серотонина, кининов, простагландинов и продуктов активации компонента (анафилотоксинов) может провоцировать крапивницу и вызывать соответствующие изменения сосудистой проницаемости. Поскольку их высвобождение может быть вызвано как иммунологическим, так и неиммунологическим механизмом, то, следовательно, нельзя утверждать, что все случаи крапивницы происходят при отклонениях иммунологического статуса [Soter, Austen, 1976].

Изменения, возникающие сразу после высвобождения медиаторов, быстро проходят, а за ними следуют вторичные проявления. Высвобождение факторов хемотаксиса выполняет функцию притягивания эозинофилов, нейтрофилов и тромбоцитов в зону, которая вначале служит ограничением воспалительной реакции. Клетки, которые попадают в эту зону, в частности эозинофилы, могут способствовать ограничению продолжительности реакции, инактивируя такие первичные медиаторы как гистамин и лейкотрины [Wasserman et al., 1975; Zeiger et al., 1976]. Гистологически можно наблюдать периваскулярные инфильтраты, в которых

преобладают мононуклеарные клетки и нейтрофилы. Иногда в области таких поражений имеются выраженные изменения, обусловленные некротизирующим васкулитом.

Пищевые продукты, пищевые добавки и крапивница

Крапивница, спровоцированная пищевыми продуктами, чаще возникает у детей, чем у взрослых. У 44% детей с крапивницей, по данным Halpern (1965), регистрируется непереносимость пищи, которая клинически в наиболее тяжелых случаях протекает в форме анафилаксии и гипотензии. Набор пищевых продуктов аналогичен перечисленным в табл. 5. Например, в последних наблюдениях большое внимание уделяется дрожжам [James, Warin, 1971; Warin, Smith, 1976]. Следует иметь в виду, что пищевые источники дрожжей — это не только хлеб, рис, сосиски, алкогольные напитки и дрожжи в таблетках, но и микроорганизмы из группы *Candida*, вегетирующие в желудочно-кишечном тракте или половой системе. Перекрестные реакции повышенной чувствительности на различные продукты требуют тщательного анализа, прежде чем делать вывод о конкретном продукте как факторе, вызывающем симптомы патологии. Это становится особенно важным, когда вопрос касается синтетических добавок к пище, таких как азо-красители и консерванты (табл. 7). Такие добавки в на-

Таблица 7. Примеры пищевых добавок, которые могут вызывать крапивницу

Красители

Тетразин
Амарант
Новый кокцин, оранжево-желтый

Консерванты

Натрия бензоат
Натрия гидроксибензоат
4-Гидроксибензойная кислота

Другие добавки

Жировые антиоксиданты
Натрия нитрит
Натрия метабисульфит
Тирамин
Красители (пенициллин, тетрациклин, хинин, ментол)

стоящее время считаются основными факторами, провоцирующими крапивницу, в большинстве клинически выраженных случаев пищевой аллергии [Lockey, 1971; August, 1980]. Кроме того, большинство больных, реагирующих на красители и консерванты, реагируют также и на салицилаты [Michaëlsson, Juhlin, 1973], при этом достаточны количества, присутствующие в некоторых фруктах и овощах.

Диагностика крапивницы, вызванной пищевыми факторами

При диагностике помогает идентификация всех пищевых продуктов, которые были использованы в течение 1—2 ч до появления крапивницы, и иногда может иметь ценность более широкий анализ пищевых продуктов, обычно используемых в питании. Повторные высыпания анализировать трудно отчасти потому, что в процессе выздоровления после тяжелой крапивницы часто наблюдаются незначительные высыпания, спровоцированные такими неспецифическими факторами, как физическая нагрузка, обычное растирание кожи, другие факторы, вызывающие периферическую вазодилатацию, или даже употребление продуктов, не являющихся специфическим провоцирующим агентом. Роль физической нагрузки особенно высока. Она может не только спровоцировать крапивницу, обусловленную пищевой аллергией [Maulitz et al., 1979]. Физические упражнения, по сообщениям, могут сами провоцировать развитие крапивницы и даже анафилаксии в ситуациях, где нет данных предполагать наличие аллергии [Sheffer, Austen, 1980]. Эмоциональные стрессы и переутомление, по утверждениям некоторых больных, могут быть факторами, провоцирующими рецидив уже исчезнувшей сыпи аллергического генеза, хотя, если провоцирующий фактор идентифицирован и устранен, то они не оказывают влияния на течение патологического процесса. Дополнительное и иногда смазывающее влияние неспецифических факторов на течение аллергического процесса наиболее ярко проявляется при крапивнице (рис. 13).

Как и в случае других пищевых реакций, может оказаться полезным использование простых наборов пищевых веществ с устранением наиболее реактогенных продуктов с последующим подбором серий пищевых веществ, потенциально реактогенных, и назначением их последовательно.

Так как часто хроническую крапивницу провоцируют пищевые добавки и они широко распространены в обработанных пищевых продуктах и полуфабрикатах, то их очень трудно устранить из пищи, которая готовится из современных продуктов. Поэтому в диагностике может быть полезным использование набора капсул, которые содержат наиболее распространенные провоцирующие вещества: красители, такие как тетразин (5, 10 или 50 мг); порошок из дрожжевых таблеток (ЗВР таблетки), 0,5 мг пенициллина G или в качестве контрольного вещества 10 мг лактозы, капсулы применяют ежедневно в попытке определить провоцирующий фактор. Некоторые авторы включают и натрия бензоат, но его роль точно не определена. August (1980) предположил, что при исследовании одного вещества его следует испытывать в двух дозах или более, используя их через 1—1½ ч последовательно, такая методика позволяет наблюдать кумулятивный эффект и иногда способствует выявлению патологии в тех ситуациях, где однократное использование провоцирующего вещества не выявляло крапивницу. Однако методика с экспо-

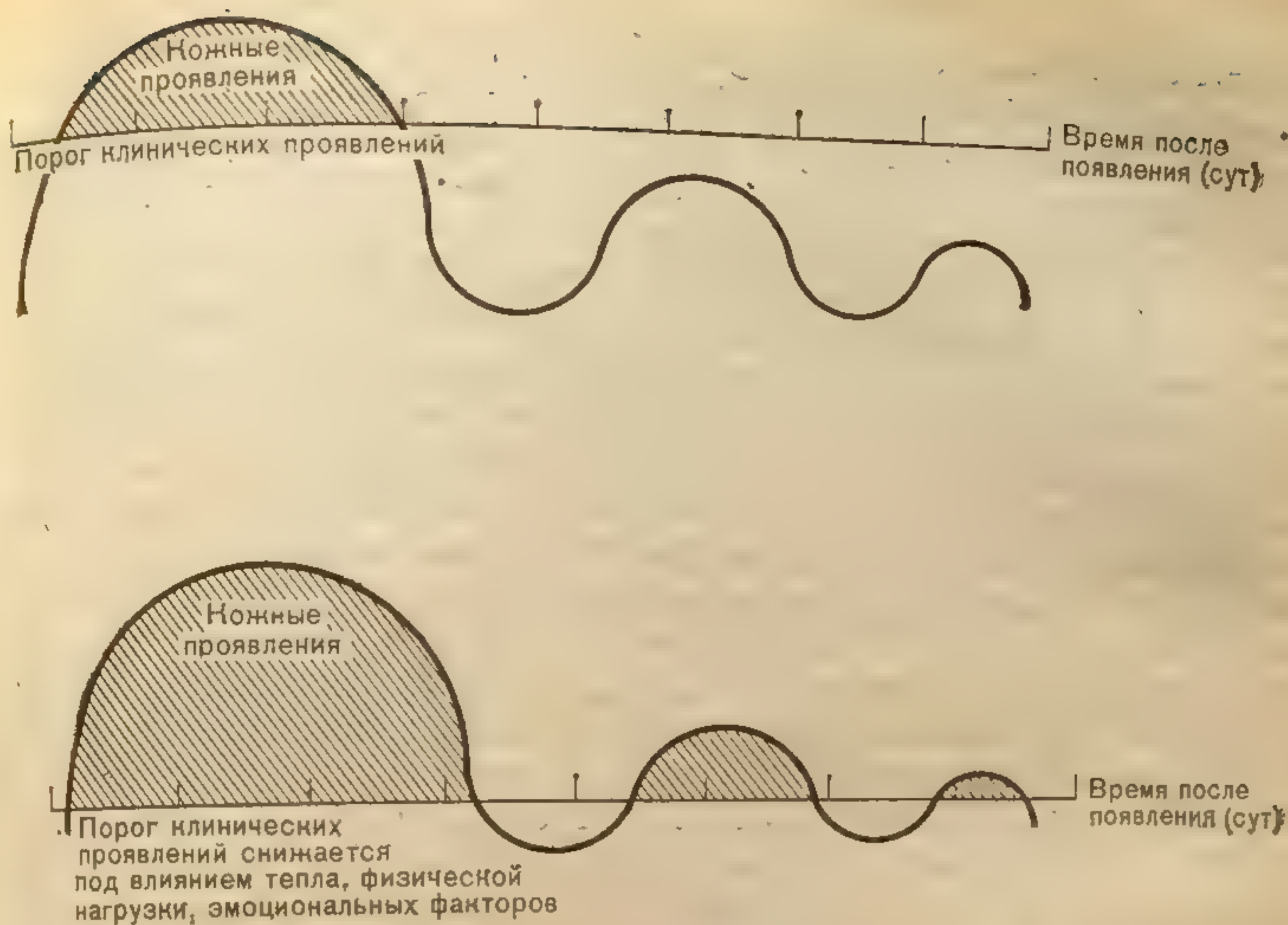


Рис. 13. Крапивница — потенцирующий эффект в результате действия неспецифических факторов.

экспозицией к провоцирующему фактору может давать ложные результаты даже у таких больных, которые вполне убеждены, что им удалось найти взаимосвязь между приемами окрашенных пищевых продуктов и появлением крапивницы. В таких случаях причину принято относить за счет физиологических факторов, хотя было бы логичнее иметь в виду отсутствие, например, фактора физической нагрузки или другого потенцирующего фактора из упомянутых выше. Кроме того, было установлено, что экспозиция к очень большим количествам провоцирующего агента иногда вызывает состояние временного подавления реактивности. На фоне этого, легкость, с которой могут быть спровоцированы реакции в форме крапивницы, сама по себе поразительна. Она привела к практическому решению проблемы, которое заключено в запрещении по крайней мере на месяц пищевых добавок, вне зависимости от того, были ли тесты с экспозицией к ним положительными или отрицательными. После нескольких недель или месяцев соблюдения такой диеты [Ros et al., 1976] часто восстанавливается переносимость к обычному режиму питания без проявления каких бы то ни было признаков крапивницы.

Тесты на реакции, опосредуемые через IgE

Вследствие того что крапивница может развиваться через различные физиологические механизмы, наличие этого симптома у больных с непереносимостью к определенным пищевым продуктам

еще не доказывает, что процесс протекает в форме реакции повышенной чувствительности немедленного типа. Положительные ответы на кожный прик-тест или РАСТ при использовании соответствующего пищевого фактора является наиболее адекватным способом подтверждения наличия реакции немедленного типа. Однако положительный тест выявляется только у 10 из 22 больных с ангионевротическим отеком или крапивницей, вызванными пищевыми факторами [Lesso et al., 1980b]. Поэтому остаются сомнения относительно механизма повышенной чувствительности у больных с отрицательными результатами указанных тестов, многие из которых могут реагировать на пищевые амины или гистаминовысвобождающие вещества. Даже там, где возникают подозрения о наличии иммунологического механизма, отрицательные результаты тестов могут свидетельствовать о том, что в реакцию не включены IgE, либо о том, что методики исследования несовершенны, как, например, в ситуациях, где причинным фактором являются пищевые добавки. Действительно, сами по себе механизмы с участием IgE не могут служить объяснением всех клинических проявлений даже при наличии астмы или других симптомов, которые дают основания предполагать атомическую реакцию.

Экзема

Экзема — это зудящая красноватая сыпь, которая чаще возникает на сгибательных поверхностях, для которой типичны шелушение, образование везикул, экссудация и образование корочки. Помимо этого, могут появиться вторичные изменения вследствие расчесывания и присоединения бактериальной инфекции. Сочетание экземы и атопии очень распространено, особенно в тех случаях, которые развились в детстве; наличие астмы, аллергического ринита, атопии в семейном анамнезе или высокий титр сывороточных IgE — это те признаки, которые еще более утверждают аллергическое происхождение патологии [Barnetson, Merratt, 1980].

Гистологически наиболее типичными изменениями являются внутриклеточный отек и вакуолизация кератиноцитов, которые наблюдаются в эпидермальном слое [Dahl, 1981]. В дерме имеются воспалительные инфильтраты, состоящие главным образом из мононуклеарных клеток в области выраженных изменений, а в области поражений на стадиях, предшествующих окончательно сформированному изменению, среди мононуклеаров имеются и базофилы [Mitchell et al., 1982].

Несмотря на то что экзема сопровождается высоким титром IgE и другими проявлениями реакций повышенной чувствительности немедленного типа, медленное развитие этой патологии и те гистологические изменения, которые можно наблюдать при экземе, в большей степени позволяют относить ее к реакциям повышенной чувствительности замедленного типа, чем к реакциям немедленного типа. Появление базофилов в зоне поражения на

ранних стадиях помогает разгадать это видимое противоречие и замедленное развитие патологии сходно с медленным развитием повышенной чувствительности, опосредуемой через базофилы с медленным накоплением их в тканях. Когда базофилы дегранулируют и высвобождают содержащиеся в них ферменты, возрастает проницаемость сосудов [Askenase et al., 1981]. Это сопровождается выявлением дополнительных классических проявлений реакций повышенной чувствительности замедленного типа, которые так ярко выражены в полностью сформированном очаге поражения. Таким образом, объективные данные позволяют предполагать участие нескольких иммунологических механизмов.

Экзема и пищевая аллергия

Пищевая аллергия является очень сильным провоцирующим фактором, по крайней мере у детей. Goldman с соавт. (1963) продемонстрировали возможность спровоцировать экзему после использования молока в пищу детям, родители которых уже наблюдали выявление экземы после употребления коровьего молока, клинически выраженные проявления экземы наблюдали у 31 из 37 детей в этом исследовании. Ограничение диеты исключением коровьего молока является действенным средством лечения. У детей, страдающих атопической экземой и имеющих положительную реакцию кожного прик-теста на яйца, исключение из рациона яиц сопровождалось улучшением в 11 случаях из 29 [Meaga, 1965]. Патогенез сложен, поскольку повторное введение яиц после их исключения из рациона сопровождалось клинически появлением крапивницы (8 случаев), а не экземы (2 случая). Тем не менее в этих случаях было подтверждено появление патологических изменений в связи с использованием именно яиц. В работе Atherton с соавт. (1978) также было отмечено выздоровление в 14 случаях из 20 детей с экземой при исключении из питания как коровьего молока, так и яиц. Только один ребенок выздоровел в этой группе без коррекции режима питания.

У взрослых реакция на диету с исключением определенных продуктов не столь убедительна, даже в тех случаях, где положительны результаты прик-теста и прослеживается явная связь между употреблением пищевого продукта и кожной патологией.

АСТМА

Установлена также связь астмы с пищевыми продуктами. До 17% больных, страдающих бронхиальной астмой, определенно прослеживают возникновение приступа при употреблении в пищу определенных продуктов [Burr, 1980]. Однако не всегда ясно, провоцируется ли приступ на запах через респираторную систему или алиментарным путем. Запах рыбы может немедленно спровоцировать приступ бронхиальной астмы у больных с аллергией и

примеров такого типа много. С другой стороны, существует множество случаев, когда астматический приступ возникает через один или два часа после употребления в пищу провоцирующего продукта, и тогда меньше оснований предполагать об ингаляционном пути поступления аллергена. Через желудочно-кишечный тракт могут быть спровоцированы не только приступы, развивающиеся через длительный промежуток времени. При исследованиях с экспозицией к аллергену, проводившихся по слепому методу через назогастральный зонд, обнаружено, что приступы бронхиальной астмы могут возникать через несколько минут [Anderson, персональное сообщение], что дает основание предполагать, что незамедлительное развитие бронхоспазма не всегда провоцируется ингаляционным путем.

Таким образом, пищевые продукты могут служить пусковым механизмом в развитии приступов бронхиальной астмы, но пути их поступления в организм, как провоцирующих факторов, варьируют от одного больного к другому. Алкогольные напитки могут провоцировать астму при использовании внутрь, но содержащие алкоголь испарения или применение его внутривенно реже вызывают приступы [Gong et al., 1981]. В некоторых случаях считают, что причиной бронхоспазмов являются вещества, сопутствующие алкогольным напиткам, предполагается взаимосвязь с дрожжами, грибами и ароматизирующими или окрашивающими веществами. Имеет значение и гистамин, присутствующий в красном и белом вине, а также гистаминвысвобождающее действие этанолового альдегида (см. глава 7). Астматические атаки легче провоцируются напитками, чем самим этанолом, при эквивалентном его количестве в напитке и в чистом виде [Breslin et al., 1973], но в таких случаях признаки атопии часто отсутствуют и кожные тесты на дрожжи и винные экстракты отрицательны. Тем не менее реакция может быть предупреждена путем ингаляций хромогликата натрия.

Представления по этому вопросу неполные. Хотя чистый этанол обычно повышает жизненную емкость легких у больных с бронхиальной астмой [Herxheimer и Stresemann, 1963], но у некоторых больных он вызывает бронхоспазм. При детальном исследовании одного из больных с подобной патологией Cong и соавт. (1981) обратили внимание в первую очередь на значительно увеличенную реактивность бронхов при ингаляции гистамина, а также на то, что частично астматическая реакция может быть ингибирована такими разными средствами, как атропин, хлорфенирамин, а также циклогептадином. Поскольку ни один из этих ингибиторов не был эффективен в полной мере, возникло предположение об участии нескольких медиаторов и о том, что определенное значение имеют и холинергические нервные механизмы, и гистамин, и серотонин. В этом наблюдении хромогликат натрия не предупреждал развития астматического приступа ни при ингаляционном способе применения, ни при использовании внутрь в дозе 200 мг. Поэтому возникло предположение, что высвобож-

денне медиаторов в области желудочно-кишечного тракта не может быть удовлетворительным объяснением для такой патологии. Однако это заключение следует скорректировать, поскольку в более поздних исследованиях было обнаружено, что более высокие дозы натрия хромогликата могут иметь определенное профилактическое значение в некоторых случаях бронхиальной астмы, вызванной пищевыми факторами [Dahl, 1981a].

Отсутствие при астме, вызванной алкоголем, очевидных признаков, типичных для классического аллергического феномена, не ограничено только патологией, спровоцированной этанолом. Большинство больных с астмой, спровоцированной пищевым фактором, имеют высокий титр IgE, и у них часто положительная кожная проба или РАСТ на соответствующий продукт, но была описана группа больных с низким уровнем IgE и отрицательными тестами на антиген. У пяти больных с непереносимостью к молоку уровень иммуноглобулинов был ниже 40 ед/мл, отрицательные кожные тесты и РАСТы и отсутствие антител класса IgG [Lesso et al., 1980b]. Тем не менее у них отчетливо прослеживались астматические реакции, которые развивались иногда в течение часа или более после употребления молока. Эти случаи дополняют собой примеры «алиментарной» астмы и опять-таки не могут быть объяснены с позиции реакции на вдыхаемые аллергены или как неспецифическая реакция бронхов на раздражающие летучие вещества, гистамин или гипервентиляцию. Механизм тем не менее остается неясным. Если астма развивается через системные пути после всасывания молочных протеинов из кишечника, то закономерно возникает предположение, что она связана с медиаторами, высвобождающимися в желудочно-кишечном тракте [Lesso et al., 1979]. Было сделано предположение, что эти симптомы могут быть спровоцированы циркулирующими антигенсодержащими иммунными комплексами, которые могут содержать антитела класса IgG или IgE либо оба эти класса антител [Brostoff et al., 1979].

Другие легочные синдромы

Остается неустановленным, является ли астма единственным проявлением пищевой аллергии со стороны легких у взрослых. У детей был описан синдром хронической респираторной недостаточности, обусловленный повышенной реакцией на молоко, который может переходить в легочный гемосидероз [Heiner et al., 1962; Lee et al., 1978; Bahna, Heiner, 1980]. У взрослых подобного эффекта не наблюдается, но больные с глютеновой энтеропатией и патологически измененной слизистой кишечника нередко реагируют сенсibilизацией и у них появляются антитела на вещества, содержащиеся в желтке куриных яиц [Fauch et al., 1978]. Имея это в виду, интересно обратить внимание на то, что больные с глютеновой энтеропатией особенно часто склонны к развитию легких «любителя птиц» [Barrill et al., 1979].

Диагноз астмы, вызванной пищевыми продуктами

Когда возникает подозрение в появлении астматических приступов в связи с реакцией на антигены пищевых продуктов, то в течение определенного периода, исчисляемого днями или неделями, больному предстоит в домашних условиях проанализировать ряд обстоятельств, имеющих большое значение, и сопоставить их с ежедневно применяемыми пищевыми продуктами [Wraith, 1980]. Самым простым решением этой задачи может стать регулярный анализ реакции на каждый продукт. Гораздо труднее проанализировать случаи, когда длительные приступы бронхоспазмов загадочны в своем генезе, так как кажутся связанными не с одним пищевым продуктом и, кроме того, могут провоцироваться такими факторами, как физические нагрузки, холодная погода, а также зависят от контакта с другими аллергенами, в том числе белками животного происхождения и пылевыми частицами. Дополнительное воздействие таких факторов может быть значительным, как это наблюдали в достоверно установленном случае, когда у атлета развивались анафилактические реакции, если он предпринимал длительные пробеги после употребления в пищу креветок или других морских панцирных [Maulitz et al., 1979].

У некоторых больных с пищевой аллергией астма развивается только к концу длительного периода после повторного употребления определенного пищевого продукта. Выздоровление в таких случаях происходит тоже медленно, и Wraith отметил, что такие симптомы, как периодически возникающая диарея, боли в суставах и депрессия, могут еще более запутывать клиническую картину. Эффект кумуляции при таких повторных экспозициях к провоцирующему фактору, возможно, может служить объяснением некоторых особенностей, по крайней мере замедленного развития симптомов. Такая растянутая во времени картина напоминает развитие профессиональной бронхиальной астмы при повторных ингаляциях химических соединений в промышленных условиях. Появление болей в суставах является основанием предполагать наличие иных механизмов, возможно, с вовлечением реакций с включением иммунных комплексов.

Для подтверждения предположений в отношении определенного пищевого продукта может быть использована простая диета с исключением подозреваемого продукта на 2—3 нед. Если за этот период симптомы исчезнут, то можно провести тест с экспозицией. Однако часто на такую упрощенную диету нет отчетливой реакции, и, несмотря на подозрения больного, ситуация остается неясной, или возникает предположение, что провоцирующим фактором является не один, а несколько продуктов. Поскольку следующим этапом в диагностике является использование более ограниченного рациона, то необходимо оценить, оправдано ли его использование в конкретном случае. В таких случаях в пользу дальнейшего обследования могут учитываться такие данные, как повышенная чувствительность к пищевым продуктам в прошлом

и экзема в детстве, положительные кожные прик-тесты или РАСТ, а в некоторых случаях утверждение больного, что при повторных наблюдениях при использовании разных диет у него наступают периоды ремиссии, чередуясь с обострениями.

Если принято решение подтвердить диагноз астмы пищевого происхождения, некоторые доктора предпочитают использовать диету с исключением пищевых продуктов по методике, которая была представлена ранее в данной главе. Другие обращаются прямо к режиму голодания по методике Wraith в течение 4—5 дней в условиях стационара, разрешаются только питье воды либо синтетические питательные вещества. Как и при другой патологии, связанной с пищевыми факторами, трудности возникают при дифференцировке аллергии на пищевые продукты от реакций на искусственные красители, такие как азокрасители, которые обнаруживаются не только в пищевых продуктах, но присутствуют в цветных покрытиях антигистаминных средств и других лекарственных препаратов.

АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ НАСМОРК

Больные часто связывают появление выделений из носа с запахом определенных пищевых продуктов. Однако не всегда такая реакция развивается вследствие ингаляции провоцирующего фактора, так как описано возникновение ринита в наблюдении, проведенном по методике двойного слепого контроля, когда молоко использовали внутрь через назогастральный зонд [Bock et al., 1978].

БОЛИ В СУСТАВАХ И АРТРИТ

При повышенной чувствительности на пищевые продукты могут возникать боли в суставах, такие проявления наблюдались не одним автором [Wraith, 1980]. Parke и Hughes (1981) представили подробное обследование больной с серологически отрицательным ревматоидным артритом, которая очень любила сыр, а при исключении его из питания исчезли симптомы артрита. При повторном употреблении сыра в пищу в течение 12-часового периода у больной не только развилась полная картина рецидива с болью, скованностью и объективными изменениями в объеме суставов, но появился лейкоцитоз, сдвиг в концентрации циркулирующих иммунных комплексов и положительный РАСТ на IgE по отношению к протеину молока и сыра.

Parke и Hughes не сделали предположений о механизме появления симптомов артрита у наблюдавшихся ими больных под влиянием протеина из сыра. Однако они подчеркнули еще один момент, который может иметь определенное значение в патогенезе.

Если эритроциты, разрушенные нагреванием, вводили внутривенно до экспозиции к провоцирующему фактору, то скорость их клиренса была нормальной. Однако скорость утилизации таких клеток значительно удлинялась после употребления сыра и оставалась замедленной в течение 12 последующих дней. Если это свидетельствует о дефекте функции ретикулоэндотелиальной системы, что можно предположить [Elkon et al., 1980], то окажется вероятным, что определенные симптомы у больной обусловлены неспособностью организма утилизировать иммунные комплексы, содержащие протеин молока и сыра.

НЕФРОТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

В связи с повышенной чувствительностью к определенным пищевым продуктам периодически появляются сообщения о необычных реакциях организма. Sandberg и соавт. (1977) описали шесть больных, у которых наблюдали нефротический синдром, реагирующий на терапию с применением стероидов, и у которых обострения возникали при использовании в пищу молока, а исключение молока из пищи сопровождалось относительным или полным выздоровлением. Важно, что у всех, за исключением одного больного, патология сочеталась с астмой или экземой. Пищевая аллергия является редкой причиной нефротического синдрома в детстве, но у 10 из 84 детей был выявлен чрезвычайно высокий титр IgE в сыворотке (более 1500 МЕ/мл) и они страдали при этом нефротическим синдромом, течение которого улучшилось при использовании стероидной терапии [Meadow et al., 1981]. У некоторых больных с этой патологией, по сообщениям, могут быть положительными как кожные тесты на пищевой продукт, так и положительные тесты дегрануляции базофилов [Pirotzky et al., 1982]. Это дает основания думать, что требуются более тщательные исследования, если возникает необходимость идентифицировать при нефротическом синдроме пищевой аллерген или другой фактор, который можно устранить.

ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ

Коровье молоко, по-видимому, может провоцировать периодически возникающую тромбоцитопению, особенно в тех случаях, когда отсутствуют какие-нибудь врожденные отклонения, которые могли бы стать другой причиной развития тромбоцитопении [Whitfield, Barr, 1979].

В последнее время описан случай с тяжелой тромбоцитопенией у взрослого человека, которая исчезала при исключении из диеты молока [Caffrey et al., 1981], этот случай продемонстрировал также сложности как при постановке диагноза, так и объяснении механизма развития патологии.

ПСИХИАТРИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ

Среди наиболее противоречивых утверждений, которые были сделаны в отношении непереносимости к пище, находится и утверждение о том, что состояние психической деятельности и депрессия могут быть связаны с питанием (см. главу 2). В то время как многие из утверждений этого плана не выдерживают критического анализа, широко распространено мнение, что при целиакии могут быть выраженные изменения мышления и психического статуса (см. глава 9). Кроме того, существуют многочисленные примеры [Buisseret, 1978], когда при соответствующем ограничении пищевого рациона у ребенка с аллергией на молоко исчезали как возбудимость и отклонения в поведении, так и астма, экзема и другие проявления, которые являются клиническими признаками аллергии. Поэтому если принято, что отклонения психики могут наблюдаться при глютеневой энтеропатии и что отклонения в поведении у детей могут исчезать при лечении пищевой аллергии, но нелогично отрицать, что пищевая аллергия может влиять на состояние психической сферы у взрослых. Диагноз этот тем не менее остается противоречивым главным образом вследствие того, что само обозначение психической патологии в связи с «пищевой аллергией» часто используется без подтверждения какими-нибудь диагностическими критериями и без дополнительных проявлений аллергии или иммунологических отклонений. Поскольку, напротив, психиатрические симптомы не были типичны для 100 обследованных случаев подтвержденной пищевой непереносимости [Lesso et al., 1980], то можно предположить, что очень важно дифференцировать больных с причудами в питании и с навязчивыми певрозами от больных с патологией, обусловленной пищевой аллергией. Именно в этой группе больных особенно осторожной должна быть оценка результатов испытаний с исключением определенного продукта и тщательного выполнения правил оценки слепым методом при использовании предполагаемого провоцирующего продукта.

ВЕДЕНИЕ БОЛЬНЫХ

Выше обсуждались мероприятия, необходимые для идентификации и ограничения наиболее распространенных пищевых аллергенов. Устранение из рациона отдельных подозреваемых продуктов, таких как, например, клубника или панцирные морские животные, не является большой проблемой, но введение более ограниченного рациона может представлять значительные трудности. При более ограниченном рационе питания необходима помощь диетолога, чтобы рацион был полноценным по содержанию в нем белков, калорий, кальция и витаминов.

Модификация диеты, применяемой датскими врачами [Denman, 1980].

Самой главной целью ограниченной диеты является устранение продуктов питания, которые очень часто вызывают реакции повышенной чувствительности, и в то же время обеспечить поступление питательных веществ, которое не требует постоянного наблюдения специалистов. Чаще других продуктов реакции повышенной чувствительности вызывают молоко, яйца, рыба, орехи, специи и различные консервированные и искусственно подкрашенные продукты. Набор продуктов, представленный в табл. 8,

Таблица 8. Простая диета с исключением определенных продуктов

Разрешается	Основные исключаемые продукты
Мясо ягненка или баранина	Другие виды мяса и домашней птицы Рыба
Хлеб без глютена, рис и рисовые продукты Обычный маргарин	Другие виды хлеба, пирожные, бисквиты, тесто, каши Молоко, масло и молочные продукты Яйца
Свежие фрукты и овощи	Клубника, орехи, консерванты и готовые замороженные фрукты
Чай, кофе, сахар, свежий фруктовый сок Ячменный сахар Оливковое масло	Вина и спиртные напитки Кондитерские изделия

состоит из доступных пищевых ингредиентов, за исключением хлеба, лишённого глютена, который можно исключить. Он имеет практические преимущества, так как его можно использовать при амбулаторном лечении без больших усилий в течение 1—2 нед, а если необходимо, то в течение более длительного времени. Если у больного симптомы исчезают к концу первого этапа соблюдения диеты, можно сделать вывод, что среди перечисленных в диете продуктов нет провоцирующего патологию. Когда определена диета, при использовании которой у больного не наблюдается симптомов заболевания, он остается на этом режиме питания и последовательно вводятся новые продукты, каждый продукт должен использоваться в достаточно большом количестве в течение нескольких дней. Если не наблюдается рецидивов, симптомов, делают вывод, что вновь введенный продукт безопасен, но если симптомы патологии появляются снова, то последний введенный в рацион продукт считают вероятной причиной заболевания и впоследствии переходят к более строгому проведению тестов с экспозицией к провоцирующему фактору.

Если простая диета с исключением определенных продуктов не устраняет симптомов, но при этом очевидна их связь с переносимостью к пище, то оправданы дальнейшие попытки поиска

причинного фактора, логично продолжать применять ту же диету, но с дальнейшим исключением одного или двух пищевых продуктов, которые могут провоцировать непереносимость, еще в течение одной или двух недель. Либо можно идти по пути замены отдельных ингредиентов в эмпирически отработанной диете (табл. 9) или в условиях стационара вести больного, вначале

Таблица 9. Простая диета с исключением некоторых продуктов и продукты, их заменяющие

		Заменяется на:
Мясо	Говядина или мясо цыпленка	Мясо ягнят или баранина
Злаковые	Ржаные хрустящие хлебцы, кукуруза (и кукурузные хлопья), тапиока	Хлеб без глютена Рис
Овощи	Продолжать морковь, салат, картофель	Исключить бобовые, горох, сою
Фрукты	Продолжать чернослив, груши, абрикосы, персики, ананасы	Исключить цитрусовые и яблоки
Напитки	Вода	Чай, кофе, фруктовые соки
Пищевые масла	Кукурузное масло Подсолнечное масло Льняное масло	Оливковое масло
Другие	Ячменный сахар	Сахар

разрешая только воду, или элементарную диету «Vivonex», или препарат подобного типа, при этом больной должен быть под контролем с максимальным использованием объективных методов оценки состояния и тяжести симптомов патологии, например, у больных с астматическими проявлениями. В целом больные, которые проходят обследование по этой методике, должны принадлежать к группе лиц с клинически тяжело протекающими классическими вариантами аллергической патологии, например, бронхальной астмой или экземой. Однако в некоторых случаях предварительный клинический диагноз может быть связан с состоянием психической деятельности пациента и показания для исследования определяются в связи с необходимостью уточнить, подтверждается ли поставленный самим больным диагноз «пищевой аллергии» или нет.

Лекарственное лечение

В тех случаях, когда требуется использование лекарственных средств, особенно при повышенной чувствительности к искусственным красителям, или консервантам, следует использовать как антигистаминные так и другие средства без окрашенных оболочек, необходимо также избегать применения сиропов, так как эта лекарственная форма часто содержит как красители, так и консерванты.

Антигистаминные без красителей следующие: бромфенирамин (Диамотан) мебгидролин (Фабигистин), гидроксизин (Атаракс), азатадин (Оптимин) и терфенадин (Трилюдан), новый препарат, практически лишенный седативного действия.

Противовоспалительные средства

Ацетилсалициловая кислота и другие нестероидные противовоспалительные средства с определенным успехом используются для симптоматической терапии диарей и других нарушений желудочно-кишечного тракта [Buisseret et al., 1978]. Действие этих препаратов неспецифично, так как ингибиторы простагландиновой синтетазы эффективны при разных типах диарей.

Хромогликат натрия

Как указывалось ранее, как оральные так и ингаляционные лекарственные формы хромогликата натрия используются профилактически у больных с пищевой аллергией, опосредуемой через IgE, а также при повышенной чувствительности к ацетилсалициловой кислоте [Dahl, 1981a]. Назначение по 400 мг хромогликата натрия в пять приемов через 24-часовой интервал предупреждало развитие приступа бронхиальной астмы при экспозиции к провоцирующему пищевому фактору, в то время как ингаляция 40 мг хромогликата натрия не оказывала эффекта. Однако ни одна лекарственная форма хромогликата натрия не защищала от развития приступов бронхиальной астмы при повышенной чувствительности к ацетилсалициловой кислоте. Исследований по этой проблеме очень много и они обобщены в обзоре Edwards (1980).

Зависимость эффективности хромогликата натрия от его дозы и способа применения — вопрос, до конца не разрешенный. Остается неустановленным, могут ли быть достигнуты положительные результаты в тех случаях, когда малых дозы препарата не дали эффекта при патологических изменениях, спровоцированных пищей, при условии если будут применяться другие схемы использования лекарственного средства. Wraith с соавт. (1979) назначали препарат три — четыре раза в день до приема пищи в суточных дозах от 300 до 2000 мг для взрослых и получили прекрасные результаты. Очень важна лекарственная форма препарата, так как [Vaz et al., 1978] использование водных растворов, которыми вначале прополаскивали ротовую полость и затем проглатывали, снижало ежедневную дозу препарата до 100—400 мг, не уменьшая ее эффективности. Basomba и соавт. (1977) нашли, что препарат клинически эффективен в таблетированной форме, но рекомендуемые дозировки сходны с рекомендованными Wraith (1980).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Aalberse R. C., Koshte V., Clemens J. G. S.* Cross-reactions between vegetable foods, pollen and bee venom due to IgE antibodies to a ubiquitous carbohydrate determinant. — *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.*, 1981, 66 (suppl.), 259—260.
- Aas K., Lundkvist U.* The radioallergosorbent test with a purified allergen from codfish. — *Clin. Allergy*, 1973, 3, 255—261.
- Ament M. D., Rubin C. E.* Soy protein—another cause of flat intestinal lesion. — *Gastroenterology*, 1972, 62, 227—234.
- Anand B. S., Piris J., Jerrome D. W., Offord R. E., Truelove S. C.* The timing of histological damage following a single challenge with gluten in treated coeliac disease. — *Quart. J. Med.*, 1981, 197, 83—94.
- Askenase P. W., Mitchell E. B., Brown S. J.* Cutaneous basophil hypersensitivity: mediation, regulation and effector function. — In: *Factors Affecting Sensitivity to Allergens in Atopic Disease* (ed. H. O. Collier). Dove/Holliester-Stier, Stoke Poges, 1981, 44—45.
- Atherton D. J., Sewell M., Soothill J. F., Wells R. S., Chilvers C. E. C.* A double-blind controlled crossover trial of an antigen-avoidance diet in atopic eczema. — *Lancet*, 1978, 1, 401—403.
- August P. J.* Urticaria. — In: *Proceedings of the First Food Allergy Workshop* (ed. R. R. A. Coombs). Medical Education Services, Oxford, 1980, 76—81.
- Bahna S. L., Heiner D. C.* Allergies to Milk. Grune, Stratton, New York, 1980.
- Barnetson R. StC., Merret T. G.* Atopic eczema. — In: *Proceedings of the First Food Allergy Workshop* (ed. R. R. A. Coombs). Medical Education Services, Oxford, 1980, 69—75.
- Basomba A., Campos A., Villalmanzo I. G., Pelacz A.* The effect of sodium cromoglycate in patients with food allergies. — *Acta Allergy*, 1977, 32 (suppl. 13), 96.
- Berrens L., van Dijk A. G., Weemaes C. M. R.* Complement consumption in egg white and fish sensitivity. — *Clin. Allergy*, 1981, 11, 101—109.
- Berrill W. T., Eade O. E., Fitzpatrick P. F., Hyde I., MacLeod W. M., Wright R.* Bird-fancier's lung and jejunal villous atrophy. — *Lancet*, 1975, 2, 1006.
- Blumenthal I., Kelleher J., Littlewood J. M.* Recurrent abdominal pain and lactose intolerance in childhood. — *Br. Med. J.*, 1981, 282, 2013—2014.
- Bock S. A., Buckley J., Holst A., May C. D.* Proper use of skin tests with food extracts. — *Clin. Allergy*, 1977, 7, 375—383.
- Bock S. A., Lee W. Y., Remigio L. K., May C. D.* Studies of hypersensitivity reactions to foods in infants and children. — *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1978, 62, 327—334.
- Braverman I. M., Yen A.* Demonstration of immune complexes in spontaneous and histamine induced lesions and in normal skin of patients with leukocytoclastic angitis. — *J. Invest. Dermatol.*, 1975, 64, 105—112.
- Breslin A. B., Hendrick D. J., Pepys J.* Effect of disodium cromoglycate on asthmatic reactions to alcoholic beverages. — *Clin. Allergy*, 1973, 3, 71—82.
- Brostoff J., Carini C., Wraith D. G., Johns P.* Production of IgE complexes by allergen challenge in atopic patients and the effect of sodium cromoglycate. — *Lancet*, 1979, 1, 1268—1270.
- Buisseret P. D.* Common manifestations of cow's milk allergy in children. — *Lancet*, 1978, 1, 304—305.
- Buisseret P. D., Youten L. J. F., Heinzelman D. I., Lessof M. H.* Prostaglandin-synthesis inhibitors in prophylaxis of food intolerance. — *Lancet*, 1978, 1, 906—908.
- Burr M. L.* Epidemiology. — In: *Proceedings of the First Food Allergy Workshop* (ed. R. R. A. Coombs). Medical Education Service, Oxford, 1980, 9—12.
- Caffrey E. A., Sladen G. E., Isaacs P. E. T., Clark K. G. A.* Thrombocytopenia caused by cow's milk. — *Lancet*, 1981, 2, 316.
- Cairns S. A., London A., Mallick N. P.* Circulating immune complexes following

- food: delayed clearance in idiopathic glomerulonephritis. — *Clin. Exp. Immunol.*, 1981, 40, 237—282.
- Caldwell J. H., Tennenbaum J. I., Bronstein H. A. Serum IgE in eosinophilic gastroenteritis. — *N. Engl. J. Med.*, 1975, 292, 1388—1390.
- Chodirker W. B., Bauman W., Komar R. R. Immunological parameters and α_1 -antitrypsin in chronic urticaria. — *Clin. Allergy*, 1979, 9, 201—210.
- Cooper B. T., Holmes G. K. T., Ferguson R., Thompson R. A., Allan R. N., Cooke W. T. Gluten-sensitive diarrhoea without evidence of coeliac disease. — *Gastroenterology*, 1980, 79, 801—806.
- Cornell H. J., Rolles C. J. Further evidence of a primary mucosal in coeliac disease. — *Gut*, 1978, 19, 253—259.
- Dahl R. Oral and inhaled sodium cromoglycate in challenge tests with food allergens or acetylsalicylic acid. — *Allergy*, 1981a, 36, 161—165.
- Dahl M. G. C. Allergy and the skin. — In: *Immunological and Clinical Aspects of Allergy* (ed. M. H. Leshof). MTP Press, Lancaster, 1981b, 179—215.
- Dannaeus A., Inganäs M., Johansson S. G. O., Foucard T. Intestinal uptake of ovalbumin in malabsorption and food allergy in relation to serum IgG antibody and orally administered sodium cromoglycate. — *Clin. Allergy*, 1979, 9, 263—270.
- Denman A. M. Diagnostic methods and criteria. In: *Proceedings of the First Food Allergy Workshop* (ed. R. R. A. Coombs). Medical Education Services, Oxford, 1980, 47—55.
- Edwards A. M. Drug management. — In: *Proceedings of the First Food Allergy Workshop* (ed. R. R. A. Coombs). Medical Education Services, Oxford, 1980, 95—101.
- Elkon K. B., Sewell J. R., Ryan P. F. J., Hughes G. R. V. Splenic function in non-renal systemic lupus erythematosus. — *Am. J. Med.*, 1980, 69, 80—91.
- Eriksson N. E. Diagnosis of reaginic allergy with house dust, animal dander and pollen allergens in adult patients. — *Int. Arch. Allergy*, 1977, 53, 341—348.
- Faux J. A., Hendrick D. J., Anand B. S. Precipitins to different avian serum antigens in bird fancier's lung and coeliac disease. — *Clin. Allergy*, 1978, 8, 101—108.
- Finn R., Cohen H. N. Food allergy: fact of fiction? — *Lancet*, 1978, 1, 426—428.
- Frick O. L., German D. F., Mills J. Development of allergy in children. I. Association with virus infections. — *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1979, 63, 228—241.
- Fries J. H. Milk allergy—diagnostic aspects and the role of milk substitutes. — *J. Am. Med. Assoc.*, 1947, 165, 1542—1543.
- Fries J. H. Studies on the allergenicity of soy bean. — *Ann. Allergy*, 1971, 29, 1—5.
- Fries J. H. Food allergy: current concerns. — *Ann. Allergy*, 1981, 46, 260—263.
- Goldman A. S., Anderson D. W., Sellers W. A., Saperstein S., Kniker W. J., Halpern S. R. et al. Milk allergy—I. Oral challenge with milk and isolated milk proteins in allergic children. — *Pediatrics*, 1963, 32, 425—443.
- Goldman A. S., Heiner D. C. Clinical aspects of food sensitivity. Diagnosis and management of cow's milk sensitivity. — *Pediatr. Clin. N. Am.*, 1977, 24, 133—135.
- Gong H., Tashkin D. P., Calvarese B. M. Alcohol-induced bronchospasm in an asthmatic patient. — *Chest*, 1981, 80, 167—173.
- Gower R. G., Sams W. M., Thorne G., Claman H. N. Immune complex deposition in leukocytoclastic vasculitis. — *J. Invest. Dermatol.*, 1976, 66, 271.
- Gwynn C. M., Ingram J., Almousawi T., Stanworth D. R. Bronchial provocation tests in atopic patients with allergen-specific IgG4 antibodies. — *Lancet*, 1982, 1, 254—293.
- Halpern S. R. Chronic hives in children. An analysis of 75 cases. — *Ann. Allergy*, 1965, 23, 589—593.
- Harnett J. C., Spector S. L., Farr R. S. Aspirin idiosyncrasy, asthma and urticaria. — In: *Allergy: Principles and Practice* (eds E. Middleton, C. E. Reed, and E. F. Ellis). C. V. Mosby, St. Louis, 1978, 1002—1022.
- Heiner D. C., Sears J. W., Kniker W. T. Multiple precipitins to cow's milk in chronic respiratory disease. — *Am. J. Dis. Child.*, 1962, 103, 634—654.

- Herheimer H., Stresemann E. Ethanol and lung function in bronchial asthma. — Arch. Internat. de Pharmacol. Therapie, 1963, 144, 310.
- Hoffman D. R., Day E. D., Miller J. S. The major heat stable allergen of shrimp. — Ann. Allergy, 1981, 47, 17—22.
- Jackson P. G., Lessof M. H., Baker W. R., Ferrett J., MacDonald D. M. Intestinal permeability in patients with eczema and food allergy. — Lancet, 1981, 1, 1285—1287.
- James J., Warin R. P. An assessment of the role of *Candida albicans* and food yeasts in chronic urticaria. — Br. J. Dermatol., 1971, 84, 227—237.
- Kalish G. H. Headaches after red wine. — Lancet, 1981, 1, 1263.
- Kaplan A. P., Horakova Z., Katz S. I. Assessment of tissue fluid histamine levels in patients with urticaria. — J. Allergy Clin. Immunol., 1978, 61, 350—354.
- Kaufman H. Headaches after red wine. — Lancet, 1981, 1, 1263.
- Klein N. C., Hargrove R. L., Slesinger M. H., Jeffries G. H. Eosinophilic gastroenteritis. — Medicine (Baltimore), 1970, 49, 299—319.
- Kuitunen P., Visakorpi J. K., Savilahti E., Pelkonen P. Malabsorption syndrome with cow's milk intolerance. Clinical findings and course in 54 cases. — Arch. Dis. Child., 1975, 50, 351—356.
- Kwok R. H. M. Chinese restaurant syndrome. — N. Engl. J. Med., 1968, 278, 796.
- Lee S. K., Kniker W. T., Cook C. D., Heiner D. C. Cow's milk-induced pulmonary disease in children. In: Advances in Pediatrics. (ed. L. A. Barnes). Year Book Medical Publishers, Chicago, 1978, pp. 39—57.
- Lessof M. H. Immunological and Clinical Aspects of Allergy. MTP Press, Lancaster, 1981.
- Lessof L. J. F., Buisseret P. D., Merrett J., Wraith D. G., Youlten L. J. Mechanisms involving prostaglandins in food intolerance. — In: The Mast Cell: Its Role in Health and Disease (ed. J. Pepys and A. M. Edwards). Pitman Medical, Tunbridge Wells, 1979, 406—410.
- Lessof M. H., Buisseret P. D., Merrett J., Merrett T. G., Wraith D. G. Assessing the value of skin prick tests. — Clin. Allergy, 1980a, 10, 115—120.
- Lessof M. H., Wraith D. G., Merrett T. G., Merrett J., Buisseret P. D. Food allergy and intolerance in 100 patients—local and systemic effects. — Quart. J. Med., 1980b, 195, 259—271.
- Lockey S. D. Reactions to hidden agents in foods, beverages and drugs. — Ann. Allergy, 1971, 29, 461—469.
- Lockey S. D. Sensitizing properties of food additives and other commercial products. — Ann. Allergy, 1972, 30, 638—642.
- Maulitz R. M., Pratt D. S., Schocket A. L. Exercise-induced anaphylactic reaction to shellfish. — J. Allergy Clin. Immunol., 1979, 63, 433—434.
- Meadow S. R., Sarsfield J. K., Scott D. G., Rajah S. M. Steroid-responsive nephrotic syndrome and allergy: immunological studies. — Arch. Dis. Child., 1981, 56, 517—524.
- Meara R. H. Skin reactions in atopic eczema. — Br. J. Dermatol., 1965, 67, 60—64.
- Michaëlsson G., Juhlin L. Urticaria induced by preservatives and dye additives in food and drugs. — Br. J. Dermatol., 1973, 88, 525—532.
- Mitchell E. B., Crow J., Chapman M. D., Jouhal S. S., Pope F. M., Platts-Mills T. A. E. Basophils in allergen-induced patch test sites in atopic dermatitis. — Lancet, 1982, 1, 127—130.
- Moneret-Vautrin D. A. Food pseudo-allergy. — In: The Mast Cell. Its Role in Health and Disease (eds. J. Pepys and A. M. Edwards). Pitman Medical, Tunbridge Wells, 1979, 431—437.
- Mygind N., Thomsen J. Allergic disorders of the ear. — In: Immunological and Clinical Aspects of Allergy (ed. M. H. Lessof). MTP Press, Lancaster, 1981, 357—363.
- Nelson T. L., Klein G. L., Galant S. P. Severe eosinophilic gastroenteritis successfully treated with an elemental diet. — J. Allergy Clin. Immunol., 1979, 63, 198.
- Paganelli R., Levinsky R. J., Brostoff J., Wraith D. G. Immune complexes con-

- taining food proteins in normal and atopic subjects after oral challenge and effect of sodium cromoglycate on antigen absorption. — *Lancet*, 1979, 1, 1270—1272.
- Paganelli R., Levinsky R. J., Atherton D. J. Detection of specific antigen within circulating immune complexes: validation of assay and its application to food antigen-antibody complexes formed in health and food-allergic subjects. — *Clin. Exp. Immunol.*, 1981, 46, 44—53.
- Paris W. E. Evidence for human IgG antibodies anaphylactically sensitizing man. — In: immediate hypersensitivity; Modern Concepts and Developments (ed. M. K. Bach). Marcel Dekker, New York, 1978, 277—299.
- Parke A. L., Hughes G. R. V. Rheumatoid arthritis and food a case study. — *Br. Med. J.*, 1981, 282, 2027—2029.
- Pepys J., Paris W. E., Stenius-Aarniala B., Wide L. Clinical correlations between long-term (IgE7) and short-term (IgG S-TS) anaphylactic antibodies in atopic and "non-atopic" subjects with respiratory allergic disease. — *Clin. Allergy*, 1979, 9, 645—658.
- Pirotzky E., Hieblot C., Benveniste J., Laurent J., Lagrue G., Noirot C. Basophil sensitisation in idiopathic nephrotic syndrome. — *Lancet*, 1982, 1, 358—360.
- Proceedings of the First Food Allergy Workshop (ed. R. R. A. Coombs). Medical Education Services, Oxford, 1980.
- Ros A. M., Juhlin L., Michaelsson G. A follow-up study of patients with recurrent urticaria and hypersensitivity to aspirin, benzoates and azo dyes. — *Br. J. Dermatol.*, 1976, 95, 19—24.
- Rosenkrans P. C. M., Meijer C. J. L. M., van der Wal A. M., Lindeman D. Allergic proctitis, a clinical and immunopathological entity. — *Gut*, 1980, 21, 1017—1023.
- Salmon P. R., Paulley J. W. Eosinophilic granuloma of the gastrointestinal tract. — *Gut*, 1967, 8, 8—14.
- Sandberg D. H., McIntosh R. M., Bernstein C. W., Carr R., Strauss J. Severe steroid-responsive nephrosis associated with hypersensitivity. — *Lancet*, 1977, 1, 388—390.
- Savilahti E. Cow's milk allergy. — *Allergy*, 1981, 36, 73—88.
- Sheffer A. L., Austen K. F. Exercise-induced anaphylaxis. — *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1980, 66, 106—111.
- Soothill J. F. Some intrinsic and extrinsic factors predisposing to allergy. — *Proc. R. Soc. Med.*, 1976, 67, 439—442.
- Soter N. A., Austen K. F. The diversity of mast-cell derived mediators: implications for acute, subacute and chronic cutaneous inflammatory disorders. — *J. Invest. Dermatol.*, 1976, 67, 313—319.
- Speer F. Management of food allergy. — In: *Immunology in Children* (eds F. Speer and R. J. Dockhorn). C. C. Thomas, Springfield, Illinois, 1973, 397—402.
- Speer F., Denison T. R., Baptist J. E. Aspirin Allergy. — *Ann. Allergy*, 1981, 46, 123—126.
- Squire J. R. Tissue reactions to protein sensitization. — *Br. Med. J.*, 1952, 1, 1—7.
- Stenius B. S. M., Lemola M. Hypersensitivity to acetyl salicylic acid (ASA) and tartrazine in patients with asthma. — *Clin. Allergy*, 1976, 6, 119—127.
- Tabuenca J. M. Toxic-allergic syndrome caused by ingestion of rapeseed oil denatured with aniline. — *Lancet*, 1981, 2, 567—568.
- Turner M. W., Mowbray J. F., Harvey B. A. M., Brostoff J., Wells R. S., Soothill J. F. Defective yeast opsonization and C2 deficiency in atopic patients. — *Clin. Exp. Immunol.*, 1978, 34, 253—259.
- Unsworth D. J., Kieffer M., Holborow E. J., Coombs R. R. A., Walker-Smith J. A. IgA anti-gliadin antibodies in coeliac disease. — *Clin. Exp. Immunol.*, 1981, 46, 286—293.
- Vaz G. A., Tan L. K. T., Gerrard J. W. Oral cromoglycate in treatment of adverse reactions to foods. — *Lancet*, 1978, 1, 1066.
- Vicario J. L., Serrano-Rios M., San Andres F., Arnaiz-Villena A. HLA-DR3, DR4 increase in chronic stage of Spanish oil disease. — *Lancet*, 1982, 1, 276.
- Waldman T. A., Wochner R. D., Laster L., Gordon R. S. Allergic gastroentero-

- pathy; a cause of excessive gastrointestinal protein loss. — *New Engl. J. Med.*, 1967, 276, 761—769.
- Warin R. P., Smith R. J. Challenge test battery in chronic urticaria. — *Br. J. Dermatol.*, 1976, 94, 401—406.
- Wasserman S. I., Goetzel E. J., Austen K. F. Inactivation of slow reacting substance of anaphylaxis by human eosinophil arylsulphatase. — *J. Immunol.*, 1975, 114, 645—649.
- Whitfield M. F., Barr D. G. D. Cow's milk allergy in the syndrome of thrombocytopenia with absent radius. — *Arch. Dis. Child.*, 1976, 51, 337—343.
- Wilson J. F., Heiner D. C., Lahey M. E. Milk-induced gastrointestinal bleeding in infants with hypochronic microcytic anaemia. — *J. Am. Med. Assoc.*, 1964, 189, 568—572.
- Wraith D. G. Respiratory diseases. — In: *Proceedings of the First Food Allergy Workshop* (ed. R. R. A. Coombs). Medical Education Service, Oxford, 1980, 64—68.
- Wraith D. G., Young G. V. W., Lee T. H. The management of food allergy with diet and Nalcrom. — In: *The Mast Cell: its Role in Health and Disease* (eds. J. Pepys and A. M. Edwards). Pitman Medical, Tunbridge Wells, 1979, 433—436.
- Wright R., Truelove S. C. Circulating antibodies to dietary proteins in ulcerative colitis. — *Br. Med. J.*, 1965, 2, 142—144.
- Zeiger R. S., Yurdin D. L., Colten H. R. Histamine metabolism. II. Cellular and subcellular localization of the catabolic enzymes, histamine methyl transferase, in human leukocytes. — *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1976, 58, 172—179.

ЛОЖНАЯ ПИЩЕВАЯ АЛЛЕРГИЯ: НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ НА ПИЩЕВЫЕ ПРОДУКТЫ

Д. А. Монере-Вотрин (D. A. Moneret-Vautrin *)

Алimentарные нарушения, которые обычно относят в группу «пищевой аллергии», до сего времени остаются плохо диагностируемыми и являются предметом противоречий вследствие наличия трех осложняющих моментов:

1) неточности терминологии в обозначении клинических проявлений (аллергия? псевдоаллергия? непереносимость?);

2) недостаточного знания сложных защитных механизмов системы пищеварения, как иммунологических так и неиммунологических, которые связаны с потенциально вредным воздействием пищевых продуктов;

3) противоречия в оценке достоверности, чувствительности, а поэтому практической ценности различных диагностических тестов.

Патологические процессы, возникающие под влиянием пищевых продуктов, могут представлять собой классические примеры токсических поражений, идиосинкразии и аллергии. Различия заключаются в вариабельности степени ответственности за патологический процесс со стороны организма или пищевого продукта. При токсических реакциях патология полностью зависит от пищевого фактора. При идиосинкразии пища вызывает патологический процесс только у определенных больных, у которых имеется (ферментативная) аномалия. При аллергии пищевой продукт может вести к развитию патологии посредством особой иммунологической реакции. Всего подразделяется четыре типа иммунологических реакций, чаще других развивается реакция I типа (немедленного) и IV типа (замедленного).

Если врач может исключить те редкие случаи патологии, которые развиваются вследствие острой токсичности, а также не часто возникающие проблемы, обусловленные хронической токсичностью, остаются случаи непереносимости или идиосинкразии (с известным, предполагаемым или неизвестным фармакологическим механизмом) и аллергии (иммунологические механизмы).

Длительное время путаница между непереносимостью и аллергией возникала вследствие решения вопроса лишь на клинической основе и на логическом предположении, которое может быть схематизировано следующим образом: «поскольку существу-

* Professeur Agrégé—Service de Médecine 'D' (Médecine Interne et Immuno—Allergologie) Vandoeuvre-les-Nancy, France.

ет крапивница вследствие аллергии на рыбу, то все вызванные рыбой случаи крапивницы являются следствием аллергии». Таким образом возникает путаница между аллергическим симптомом (вследствие образования специфических IgE) и симптомом, вызванным гистамином. Действительно, гистамин высвобождается под влиянием IgE, но важно иметь в виду, что он может высвобождаться прямо, без посредничества антител.

Мы предложили термин «ложная пищевая аллергия» (ЛПА) для обозначения комплекса патологических проявлений, имитирующих аллергическую реакцию немедленного типа и обусловленных неспецифическим гистаминовым механизмом (Moneret-Vautrin, Grilliat, 1981). Мы идентифицировали виды пищевых продуктов, группируя продукты, близкие не только по химическому составу, но и содержащие одинаковые вещества или вызывающие одинаковые эффекты. С нашей точки зрения, определение ЛПА основано на сочетании трех отклонений от физиологической нормы:

1) избыточное потребление одного или нескольких видов пищевых продуктов определенной категории, склонных провоцировать появление патологии по гистаминовому механизму, реализуемому прямо или косвенно, такая патология алиментарной системы развивается на особой метаболической основе;

2) функциональное несовершенство мембран слизистой пищеварительной системы [Lessoif et al., 1980], которое способствует повышенному проникновению пищевых ингредиентов в кровоток как количественно, так и во времени;

3) организм больного имеет патологическую склонность к высвобождению гистамина или повышенную чувствительность к нему.

При таком определении ЛПА включает в себя заболевания, вызываемые пищевыми продуктами, высвобождающими гистамин, реакции на пищевые продукты, содержащие много гистамина, непереносимость к тирамину и фенилэтиламину, непереносимость к нитрату натрия, а также заболевания, провоцируемые гистамином крахмалистых продуктов и алкогольных напитков. В рамках этого определения укладываются многие типы пищевой непереносимости, которая представлена одинаковыми симптомами, даже те, где в последующем может быть установлено, что причинный фактор не является гистамином и где могут быть вовлечены простагландины и лейкотриены [Buisseret, 1980; Derby, 1980; Doglas et al., 1967; Freedman, 1977a, b; Gallagher et al., 1978; Gerber et al., 1979; Harada et al., 1981; Helm, Froese, 1981; Henderson, Raskin, 1972; Juhlin, 1981; Juhlin et al., 1972; Kaufmann et al., 1974; Kushe, 1975; Lessouif с соавт., 1977; Kubberog с соавт., 1974; Lessouif с соавт., 1979]. Эта обширная группа патологий включает и реакции на пищевые добавки.

Большинство опубликованных в США наблюдений относится к больным, у которых наблюдалась аллергия к сырам, красным винам, шоколаду, зерновым и т. д. Такая «алиментарная поли-

сенсibilизация» внесла путаницу в определение пищевой аллергии, но, вероятно, такого типа патологические реакции следует относить к ЛПА, которая встречается, очевидно, значительно чаще, чем пищевая аллергия. Рассмотрим последовательно ЛПА и побочные реакции на пищевые добавки.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ЛПА

Помимо иммунологического защитного механизма, следует принимать во внимание защитный механизм против гистамина (и определенных аминов). Он реализуется на двух физиологических уровнях [Moneret-Vautrin et al., 1981]:

1) на уровне кишечника: Parrot (1949) и Mordelet-Dambrine и Parrot (1970) показали в экспериментах на морских свинках важность мукопротеидов, секретируемых локально эпителием кишечника. Эти мукопротеиды попадают в кишечные пищеварительные соки и обволакивают поверхность эритроцитов (гликокаликс). Такие мукопротеиды содержат много углеводных фрагментов, что делает их молекулу резистентной к протеолизу, и они обладают способностью фиксировать и инактивировать некоторое количество гистамина. Та часть гистамина, которая не фиксируется на этом уровне, пропикает в слизистую и становится объектом ферментативного расщепления (моноаминоксидазой и ацетилазой), либо поглощается фагоцитирующими эозинофилами [Kushe, 1975; Lindhall, 1960; Marley, Thomas, 1976];

2) на печеночном уровне: гистамин, поступающий через портальную вену, подвергается разрушению гистаминазой [Lindhall, 1960]. Синтез гистаминазы при вирусном гепатите снижается на 50% [Stopic et al., 1974]. Инстилляцией гистамина человеку через дуоденоюнальный зонд (рекомендуется проведение теста с двойным слепым контролем) подтверждают безвредность больших доз для здоровых лиц до 2,75 мг/кг. Так, однократное быстрое введение 165—200 мг гистамина взрослым лицам с средней массой тела, не имеющим нарушений алиментарной системы и пищеварения, сопровождалось лишь покраснением лица через несколько минут, продолжавшимся не более 10 мин. Это исследование было проведено нами на добровольцах, которые подвергались хирургическому лечению по поводу калькулезного холецистита и у которых холецистэктомия позволила взять кровь из портальной системы. При этом не наблюдалось выраженного повышения уровня гистамина в портальной системе, что показали исследования, проведенные до введения и через пять минут после введения гистамина через дуоденоюнальный зонд в дозе 1,2 мг/кг (т. е. 72 мг гистамина). Повышение невелико и при быстром введении (в допустимых пределах) при дозах от 1,8 до 2,4 мг/кг гистамина (т. е. от 108 до 144 мг гистамина) (Табл. 10, 11). Таким образом ясно, что у здоровых лиц всасывание гистамина маловероятно сопровождается системными эффектами. Однако при некоторых

Таблица 10. Концентрация гистамина в крови портальной системы после введения дихлоргидрата гистамина (ДГ) в тонкий кишечник

Группа	Количество наблюдений	Введение ДГ(мг)	Гистамин в портальной вене	Гистамин в периферических сосудах	Гистамин в портальной системе после введения ДГ	Повышение гистамина в портальной системе
1	10	—	82 ± 39	$80 \pm 22^*$	—	
2	12	120	—	—	150 ± 89	$p < 0,03$
3	17	180—240	139 ± 60	$120 \pm 55^*$	161 ± 44	$p < 0,0001$
4	5	300	126 ± 34	$147 \pm 96^*$	294 ± 67	

* Нет существенной разницы с содержанием гистамина в крови портальной системы.

Таблица 11. Соотношение уровня гистамина в системе портальных сосудов и периферической крови после однократного введения гистамина в тонкий кишечник (те же пациенты, что и в табл. 10)

Группа	Количество наблюдений	Гистамин введенный, в мг	Гистамин в портальной системе после введения ДГ	Гистамин в периферических сосудах после введения ДГ*	Р
2	12	120	160 ± 89	113 ± 77 (115 ± 76)	нд
3	17	180—240	161 ± 44	150 ± 72 (129 ± 55)	нд
4	5	300	294 ± 67	129 ± 48 (130 ± 65)	0,03

* В скобках представлена концентрация гистамина в периферических сосудах до введения дигидрофолата гистамина (ДГ), нд — недостоверно.

обстоятельствах ситуация может измениться: первое, когда снижен уровень гистамина или при низком содержании моноаминооксидазы (как наблюдается при использовании изониазида); второе, когда происходит забрасывание крови из портальной системы в общий кровоток, как это наблюдается при циррозе печени; третье, когда повышенная проницаемость слизистой двенадцатиперстной кишки и тощей кишки, что позволяет всасываться большим количеством гистамина одновременно. По нашим наблюдениям, третья причина самая распространенная.

Видимо, необходимо также учитывать вероятность высвобождения гистамина в отдаленных от желудочно-кишечного тракта отделах, а также вероятность воспроизведения такими веществами, как тирамин, эффеков, сходных с гистамином. Некоторые из таких предположений еще предстоит исследовать.

КЛИНИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ ТЕЧЕНИЯ ЛПА

Как правило, клинические проявления имитируют пищевую аллергию, но отдельные симптомы не так ярко выражены. Они могут быть представлены хронической крапивницей, периодическими головными болями на вазомоторном фоне, а также изменениями функции кишечника (медленное переваривание, метеоризм, боли в животе, периодическая диарея).

Может развиваться гистаминовый шок, но клиническая картина легче, чем при анафилактическом шоке, и развивается медленнее. Через 1—3 ч после приема пищи у больного появляется чувство разливающегося тепла, сопровождающееся разлитой эритемой, тошнота, рвота или диарея. Эти симптомы могут сопровождаться нерезким и временным снижением артериального давления.

При назначении антигистаминных средств, а в тяжелых случаях при использовании кортикостероидов внутримышечно симптомы исчезают через несколько часов.

ОСНОВНЫЕ ТИПЫ ЛПА

Рассмотрим последовательно ЛПА вследствие неспецифического высвобождения гистамина, избытка гистамина, непереносимости к тирамину и фенилэтиламину, непереносимости к натрию нитриту, реакции на крахмалистые пищевые продукты и алкоголь.

Заболевания, развивающиеся вследствие неспецифического высвобождения гистамина

С времени Paton (1958), который впервые дал определение термину «либераторы гистамина», было показано, что существует масса веществ, способных высвободить гистамин. Paton предпо-

ложил, что любая молекула, имеющая по крайней мере две основные группы (аминные, амидные, изотиомочевинные или четвертичные группировки), разделенные алифатической цепью в пять или более углеводных атомов или ароматическим кольцом, потенциально способна высвобождать гистамин. На основе этой теории был синтезирован мощный либератор гистамина 48/80.

Среди белковых веществ, высвобождающих гистамин, хорошо известны эндогенные полипептиды нейтрофилов и эозинофилов, как и анафилотоксины (C_{3a} и C_{5a}), которые генерируются при активации комплемента по дополнительным путям. Среди экзогенных полипептидов яды змей и пчел (мелиттин) и протеазы (хемотрипсин). В эту группу включаются и лектины (растительного происхождения), такие как конканавалин-A [Helm, Froese, 1981] и олигопептиды, в частности такие как изученные Stanworth (1980).

Определенные пищевые продукты также обладают гистамин-высвобождающей активностью: яичный белок вследствие присутствия овомукоида [Schachter, Talesnik, 1952], панцирные морские животные, клубника, томаты [Schachter, 1956], шоколад, рыба, ветчина. Аналогичные эффекты вызывают ананасы и плоды дынного дерева (содержащие протеолитические ферменты), а также этанол (этиловый спирт). Можно предполагать наличие гистамин-высвобождающего действия у стручковых растений, арахиса и зерновых [Helm, Froese, 1981] благодаря наличию в них лектинов.

Заболевания, обусловленные высвобождением гистамина, по разному протекают у детей и у взрослых.

Дети младшей группы

У детей младшей группы (чаще от 3 до 8-летнего возраста) эта патология чаще наблюдается при наличии атопии (атопического дерматита, астмы на пылевой раздражитель или сенной лихорадки). Исходя из этого наблюдения, можно полагать, что при таких обстоятельствах существует повышенная склонность к высвобождению гистамина. Дети, даже не имеющие излишнего веса, прожорливы и употребляют гистаминвысвобождающие продукты, которые они любят (клубнику, шоколад) в избытке.

Помимо типичных симптомов, зависящих от гистамина, таких как крапивница, отек Квинке, у больных могут быть проявления афтозного стоматита или атопического дерматита, ни один из этих симптомов не является следствием пищевой аллергии. Хорошо известно, что участки кожи, пораженные экземой, богаты тучными клетками. Гистамин высвобождается здесь в больших количествах, чем где бы то ни было, и зуд приводит к расчесыванию, что делает пораженные участки еще более измененными. Напротив, если гистамин-высвобождающий эффект не выражен, то ребенок, излеченный от экземы, может использовать пищу (например, яичный белок) без последующей реакции.

По мере роста ребенок становится менее чувствительным к веществам, высвобождающим гистамин. После 8-летнего возраста продукты, вызывавшие патологию, могут быть использованы без последующих патологических изменений. Тем не менее у больного может остаться установка, что он страдает «аллергией на клубнику», которой у него никогда и не было. Было изучено более ста больных подобного типа посредством исследования кожных тестов и тестов дегрануляции базофилов; ни в одном случае положительных результатов не отмечено.

Взрослые

У взрослых неспецифическое высвобождение гистамина может наблюдаться при употреблении больших количеств закусок или полуфабрикатов (замороженной рыбы, свиных бифштексов), а также яиц, шоколада, томатов и т. п. Такого типа псевдоаллергия редко идентифицируется, так как не имеет четких клинических характеристик. Отчасти это связано с тем, что и другие пищевые продукты могут усиливать ее проявления, а кроме того, развитие крапивницы стимулируется такими факторами, как переутомление и перевозбуждение, которые во Франции часто приравнивают к «спазмофилии», поскольку эти состояния сопровождаются нервно-мышечной повышенной возбудимостью, которая выявляется в период гипервентиляции, в других случаях крапивница развивается на фоне повышенной проницаемости слизистых пищеварительного тракта. В качестве примера можно указать больного, у которого развивается локальная крапивница и эритема на лбу (или более яркие симптомы высвобождения гистамина в форме шока) через четверть часа после приема препарата натошак в сопровождении арахиса, миндаля и т. п.

Заболевания, вызванные избыточным поступлением гистамина

Первые сообщения связаны с употреблением сыра и рыбы тунца. Doeglas и соавт. (1967) сообщили о клиническом наблюдении молодого человека, у которого после употребления в пищу старого сыра, содержащего 85 мг гистамина в 100 г, появлялась эритема с головными болями и падение артериального давления. Boyer и соавт. (1965) представили исследования «эпидемии», которая охватила 25% лиц, употреблявших в пищу рыбу тунца, в которой содержится до 400 мг гистамина в 100 г. В настоящее время самыми частыми причинными факторами, проводящими этот синдром, являются жареное свиное мясо, кислая капуста и ферментированные сыры.

В табл. 12 представлены пищевые источники гистамина на основании данных детального обзора Quevauviller и N'Guyen Van Hoa (1965).

Т а б л и ц а 12. Пищевые продукты с высоким содержанием гистамина (мкг/г)

Ферментированные сыры	до 1330
Ферментированные вина	20
Ферментированные продукты	
кислая капуста	160 мкг/кг (порция в 250 г = 40 мкг)
Вяленая ветчина и говяжьи сосиски	225
Свиная печень	25
Консервированный тунец	20
Консервированное филе хамсы	33
Консервированная копченая селедочная икра	350
Консервированные продукты	от 10 до 350
Мясные продукты	10
Овощи	следы
Томаты	22
Шпинат	37,5
Замороженная рыба	1
Рыба, свежие панцирные животные	0,2
Рыба:	
тунец	5,4
сардины	15,8
лосось	7,35
филе сельди	44

Заболевания, связанные с непереносимостью тирамина

Впервые в 1967 г. Hanington обратил внимание на ту роль, которую играет тирамин в возникновении определенного типа мигрени, он показал, что после употребления в пищу 100 мг тирамина возникают головные боли сосудистого генеза, которые носят временный характер, односторонние или двусторонние, часто сопровождаются локальной эритемой кожных покровов и развиваются через интервал от 2 до 15 ч. Тирамин может также провоцировать крапивницу, а у больных с хронической крапивницей всасывание 100 мг тирамина в 11% случаев провоцирует рецидив крапивницы, при 40 мг тирамина рецидив наблюдается в 5%. Механизм возникновения головных болей сложен. С одной стороны, тирамин является либератором гистамина. С другой, в процессе пассажа через легкие можно ожидать высвобождения простагландинов и других сосудистоактивных факторов, способных влиять на тонус церебральных сосудов. Факторами, провоцирующими появление симптомов непереносимости к тирамину, являются следующие [Bonnet, Nerveux, 1971]:

- 1) избыточное потребление пищевых продуктов, богатых тирамином (табл. 13);
- 2) избыточное эндогенное продуцирование путем синтеза тирамина кишечной флорой;
- 3) частичный дефицит тромбоцитарной моноаминоксидазы, что ведет к неполному разрушению эндогенного тирамина

Таблица 13. Пищевые продукты с высоким содержанием тирамина⁺ (мкг/г)

Французские сыры:		
Камамбер		20—86
Бри		180
Гриар		516
Чеддер		1466
Рокфор промышленный	Высокое, не	варьирующее
Пивные дрожжи		1500
Маринованная сельдь		3030

Шоколад содержит метилтирамин.

* См. глава 8.

Непереносимость к фенилэтиламину

Головные боли вазомоторного характера могут появляться при употреблении в пищу шоколада. Механизм, основанный на роли тирамина, был опровергнут Sandler с соавт. (1970) после того, как Исследовательская группа британской пищевой промышленности установила отсутствие этого вещества в шоколаде. С другой стороны, в шоколаде содержится фенилэтиламин (1 мг в 15 г), который присутствует также во многих сырах и красных винах. Употребление в пищу 3 мг этого вещества больными, страдавшими головными болями при употреблении шоколада, в 16 случаях из 38 пациентов привело к появлению головных болей через 12 ч после использования фенилэтиламина.

Непереносимость к нитриту натрия (E350)

Этот консервант является отличным антиоксидантом и антимикробным веществом (активным, в частности, против *Clostridium botulinum*). Вступая в реакцию с гемоглобином и миоглобином натрия, нитрит образует производные нитриты, которые придают «аппетитный розовый цвет» приготовленным из ветчины продуктам. Он используется также в сырах, маринадах для рассолов и различных консервантах для сельди. Максимально допустимое содержание в продуктах производства Франции 15 мг/100 г и 62 мг/100 г в США.

Суточная доза как в Англии, так и во Франции рекомендуется до 0,2 мг/кг веса, и она широко принята как для детей — 4 мг/сут для ребенка 20 кг, так и для взрослых — 12 мг/сут при весе 60 кг. Ежедневное потребление этого вещества обычно превышает эти цифры, особенно у детей.

При проведении теста провокации с использованием этого препарата внутрь в дозе 20 мг положительные результаты были получены в 5,2% случаев, где провоцирующим фактором подозревали натрия нитрит, в этих случаях у пациентов развивались крапивница, функциональные нарушения кишечника или голов-

ные боли вазомоторного характера, которые были отнесены за счет этого консерванта [Moneret-Vautrin et al., 1980]. Аналогичные побочные эффекты были отмечены в 1972 г. Henderson и Raskin, опубликовавшими описание случая головной боли вазомоторного генеза, вызванной нитритом натрия. Вполне вероятно, что симптомы, которые часто относят за счет аллергии на ветчину или за счет избытка гистамина в кулинарно обработанных продуктах из свинины, часто обусловлены этим консервантом.

Механизм действия натрия нитрита неизвестен. Денатурация мукопротеидов вследствие восстанавливающего действия нитрита натрия на SH-группы [Kubberog et al., 1974], возможно, сопровождается «повторным высвобождением» абсорбированного гистамина и ведет к дезорганизации молекулярной структуры секретируемого IgA. Нитрит натрия, вызывая клеточную аноксию, может также ингибировать ферментативную активность моноаминоксидазы. Оба эти вида действия могут оказывать влияние на защитные механизмы слизистых мембран кишечника по отношению к различным антигенам и химическим веществам, содержащимся в просвете кишечника [Saint-Blanquat, 1980].

Продукты, содержащие крахмал

Избыточное потребление продуктов, содержащих крахмал (которые содержат также целлюлозу), приводит к активации процессов ферментации и усиленному росту микрофлоры, которая определяет эти процессы. С другой стороны, продукты ферментации (органические кислоты) являются раздражителями для мембран слизистой толстого кишечника; помимо этого, кишечная флора синтезирует гистамин, который может попадать в кровоток.

ЛПА вследствие непереносимости алкоголя

Прием алкоголя в избыточных количествах отмечен у 38% лиц с ЛПА. В этих случаях алкоголь выполняет роль стимулирующего фактора, а не только проявляет свои типичные виды действия. Вызывая вазодилатацию, он способствует более быстрому проникновению веществ через слизистые мембраны кишечника. Помимо этого, его альдегид этанал является мощным либератором гистамина.

Чаще непереносимость к винам и другим алкогольным напиткам встречается без связи с приемами больших количеств, а возникает как самостоятельное явление на сравнительно небольшие количества напитка. Типичные симптомы следующие: внезапное покраснение кожи лица, сердцебиения, тахикардия, мышечная слабость, возможно появление симптоматики со стороны респираторной системы, такой как ринит или астма [Breslin et al., 1973]. Аллергия на виноградные вина — патология очень редкая, так же как и аллергия к алкогольным напиткам из зерновых или картофеля.

Механизмы непереносимости разнообразны:

- 1) высвобождение гистамина этанолом;

2) высокое содержание гистамина в некоторых сортах красных и белых вин;

3) непереносимость к бензоатам, которые содержатся в больших количествах в определенных видах виноградных вин;

4) непереносимость к хинину, который содержится в некоторых аперитивах;

5) непереносимость к некоторым консервантам, таким как диоксиду серы.

В последние годы Harada показал, что вазомоторные и сердечные симптомы возникают преимущественно у лиц с дефицитом печеночной альдегиддегидрогеназы и сочетаются с повышением в крови уровня ацетальдегида. Среди коренного населения Японии таких лиц около 50% [Harada et al., 1981].

ДИАГНОСТИКА ЛПА

В поисках алиментарной причины ЛПА (рис. 14) следует обратить внимание на пищевые продукты, представленные выше, важно проанализировать реакцию на потребляемые амины, нитриты,

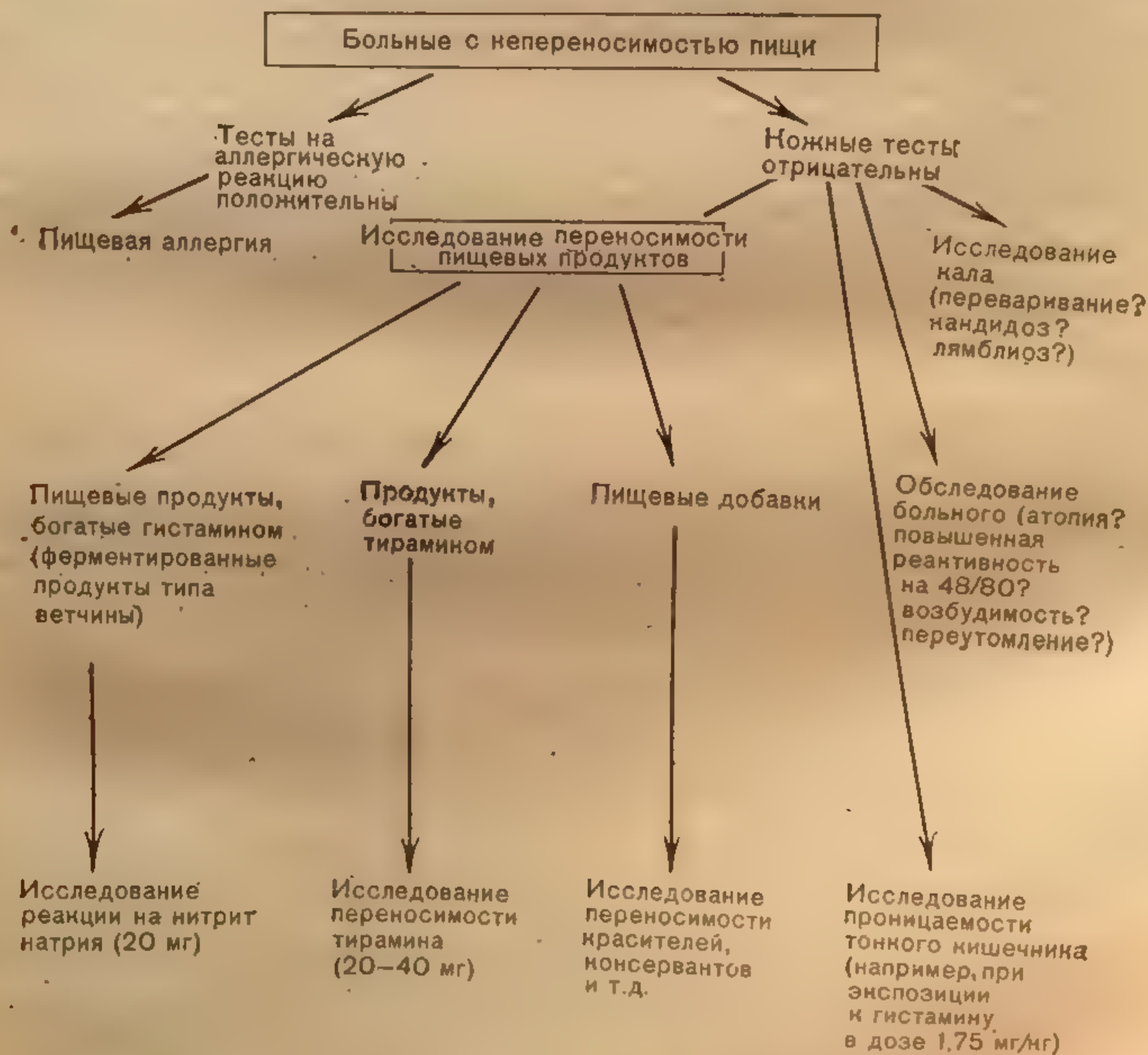


Рис. 14. Диагностика ложной пищевой аллергии.

а также крахмалистые и молочные продукты, кофе, и алкогольные напитки.

Исследование начинается с анализа рациона питания больного за недельный период, при этом обращается внимание на все продукты, которые относятся к категориям, содержащим большие количества тирамина или гистамина, или относятся к либераторам гистамина, на крахмалистые продукты, молоко, молочные продукты, алкогольные напитки, а также кофе. Записываются все продукты и жидкости, которые употреблялись, и их количество. Затем список анализируется как с позиции количества так и качества употреблявшихся пищевых продуктов, в нем делается одна отметка для каждого продукта, употреблявшегося в обычных количествах. Один и тот же продукт может быть отмечен в 2 или 3 различных видах пищи. Затем вычисляется среднее недельное употребление каждого пищевого продукта исходя из их использования при ежедневном наблюдении. Данные сравнивают с результатами, полученными при исследовании по аналогичной методике питания здоровых лиц.

Вначале такого характера опрос позволил нам установить частоту употребления пищевых добавок и идентифицировать тесты провокации, наиболее логичные для каждого индивидуального случая. Поэтому в дальнейшем мы продолжали использовать эту методику в условиях стационара и она оказалась ценной для диагностики.

Исследование слизистой оболочки кишечника

Важно выяснить, употребляются ли в данный момент такие препараты, как ацетилсалициловая кислота или нестероидные противовоспалительные средства, слабительные, обладающие раздражающим действием, или антибиотики.

Для диагностики могут оказаться полезными следующие два вида исследований; исследование кала на общее содержание органических кислот и жиров и исследование на выявление кандид или лямблий. Можно использовать также анализ реакции на быстрое дуоденальное введение гистамина в дозе 1,74 мг/кг, что обычно не вызывает никаких эффектов, кроме резкого покраснения лица на несколько минут. Однако этот тест следует проводить с оценкой результатов по методике двойного слепого контроля.

Метаболические реакции на гистамин

Это исследование проводится с применением тестов с неспецифическим высвобождением гистамина тучными клетками кожи с использованием вещества 48/80 и определением реактивности на гистамин. Признаки алкалоза или скрытой тетании выявляют по симптому Хвостека, электромиографии либо посредством определения сниженного содержания внутриклеточного магния или уменьшения в крови уровня ионизированного кальция или калия.

ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ НА ПИЩЕВЫЕ ДОБАВКИ

Пищевые добавки — это вещества, которые добавляют к пищевым продуктам с целью получить желательный эффект: консервирование, подкрашивание и т. д. Многие из них используются также в косметической промышленности и в фармацевтической индустрии. Частота реакций на пищевые добавки по данным различных исследователей варьирует. Исследования, проведенные в Дании Poulsen, свидетельствуют о 0,1%. Данные Juhlin согласуются с этими результатами. Исследовательская группа Европейского экономического сообщества приводит показатель, варьирующий от 0,03% до 0,15%.

Как установлено, пищевые добавки могут быть причиной многих клинических нарушений (Европейское экономическое сообщество, 1981). Самой частой патологией является хроническая крапивница. При исследованиях с использованием провокационных тестов в трети случаев выявлена причинная связь с одним или несколькими веществами, используемыми в качестве добавок. В соответствии с данными Juhlin: в 18% ими являются азокрасители; в 11% — бензоаты; в 10% — аннatto; в 15% — бутилгидроксисалисол (БГА) и бензилгидрокситолуен (БГТ); хинолины желтый в 13% [Juhlin, 1981; Juhlin et al., 1972]. Гораздо чаще, чем предполагалось, они вызывают и астматические реакции, причем они вызваны веществами с низким молекулярным весом [Freedman, 1977a].

В первую очередь внимание привлекли к себе больные, у которых наблюдается сочетание ингаляционного поллиноза, астмы с медленным развитием и отсутствием реагина и непереносимость к ацетилсалициловой кислоте и нестероидным противовоспалительным средствам. При проведении тестов было обнаружено, что около 20% этих больных имели реакции повышенной чувствительности на пищевые добавки (чаще других к тартразину и натрия бензоату). В исчерпывающем исследовании Schlumberger (1980) частота реакций наблюдается со следующей последовательностью: на противовоспалительные анальгетики в 48%; на добавки к пищевым продуктам 16%; на остальные 36%.

Анафилактический шок наблюдали после инъекции искусственных красителей, таких как патентованный голубой V, который применяется для контрастирования лимфатических протоков, или индиго голубого, применяемого для контрастирования мочеточников. Следует иметь в виду такие осложнения при проведении тестов с провокацией с целью диагностики у больных, в анамнезе которых имеются сведения о повышенной чувствительности к исследуемому красителю [Moneret-Vautrin, Aubert, 1978].

Feingold предположил, что синдром гиперреактивного ребенка (заключающийся в постоянном возбуждении, неспособности концентрировать внимание, агрессивности) может быть вызван употреблением больших количеств красителей. Исследования, проведенные Swanson и Kinsbourne (1980) с использованием в капсу-

лах 150 мг смеси из шести красителей (наиболее часто применяемых), подтвердили это предположение, но другие исследователи подвергли резкой критике те основания, на которых ставится этот «модный» диагноз, и его связь с потребляемой пищей.

Механизмы побочных реакций на пищевые добавки варьируют. Они, как правило, являются веществами с низким молекулярным весом, которые всасываются нерегулярно и в очень небольших дозах. На основании данных, которыми располагают в настоящее время, побочные реакции вызваны различными фармакологическими механизмами гораздо чаще, чем повышенной чувствительностью или аллергией.

Иммуно-аллергические реакции на пищевые добавки

В работе Landsteiner впервые сделано предположение, что иммунологические реакции могут быть спровоцированы производными динитробензена благодаря их способности ковалентно связываться с макромолекулами. Поэтому он развил гипотезу о гаптенах, которые приобретают иммуногенность благодаря связи с несущим протеином. Позднее было показано, что по этому механизму могут действовать пенициллины, соли хрома и никеля, текстильные красители, определенные хиноны, ди-изоцианат толуена (ДИТ), соли платины и т. д. [Perus et al., 1979], по отношению к некоторым из этих веществ доказано образование IgE.

Предполагается, что некоторые пищевые добавки могут выполнять роль гаптенов, особенно азо-красители. Среди последних тартразин. 1-Сульфифенил-3-карбокси-(4-сульфифенил-азо)-пиразол образует комплексы с протеином, таким как сывороточный альбумин человека, путем ковалентного связывания в присутствии катализатора или после реакции с пентахлоридами фосфора, в результате чего происходит реакция между сульфонильными группами и первичными аминными группами протеинов [Brighton, 1981]. Однако при отсутствии катализатора константа связывания тартразина с сывороточным альбумином (человечьим, или бычьим), по-видимому, слаба [Kauffman et al., 1977]. Если иммуно-аллергические реакции провоцируются азо-красителями, то, следовательно, существует вероятность их провокации и более реактивными метаболитами, выступающими в роли гаптенов (такими как сульфаниловая кислота и производные пиразолона в случае тартразина), либо примесями, присутствующими в определенных красителях [Menoret, 1979]. Существование антител класса IgE против тартразина было тем не менее продемонстрировано экспериментально [Menoret-Vautrin et al., 1979] и у человека было подтверждено с использованием методик с РАСТ для многих красителей, включая амарант красный, зеленый S, оранжево-желтый [Brighton, 1981]. Weliky с соавт. (1979) обнаружили также IgD, специфичный к тартразину, у шести больных с аллергией. Точно роль этих антител не была установлена.

После экспозиции к искусственным красителям и другого типа химическим веществам возможно также развитие повышенной чувствительности замедленного типа, которая проявляется в форме экземы после всасывания добавок (азо-красители, БГА и БГТ, парабены, хинин и т. д.). Механизм неизвестен, но было сделано предположение, что развивается сенсбилизация типа IV вследствие контакта добавки с кожей, например, после контакта с пищевыми продуктами, мазями, другими косметическими товарами.

Фармакологические механизмы непереносимости к пищевым добавкам

Теоретически пищевые добавки могут вмешиваться в синтез простагландинов и лейкотринов либо могут активировать брадикинин, потенцировать высвобождение определенных медиаторов нервной системы, конкурировать с ними или ингибировать их синтез. Существуют определенные основания предполагать наличие таких механизмов у человека. Так, астма, вызываемая ацетилсалициловой кислотой или тартразином, может быть следствием ингибирующего влияния на цикло-оксигеназу, в результате которого усиливается ингибирование синтеза простагландинов, в частности PGE_2 , который является физиологическим бронходилататором [Gerber et al., 1979]. Gallagher с соавт. (1978) показали, что тартразин может ингибировать агрегацию тромбоцитов, но Vargatting с соавт. (1980) не подтвердили этого эффекта у здоровых лиц, они сделали предположение, что чувствительность ферментов тромбоцитов и легочного фермента различны. Прямое влияние на синтез простагландинов может быть не единственным механизмом, вовлеченным в этот процесс. Действительно, наши представления о балансе синтеза простагландинов и лейкотринов (продуцирование которых повышается, когда замедляется синтез простагландинов) заставляет нас думать, что астма, вызванная тартразином, связана с влиянием на эффект лейкотрина [Borgeat, 1981]. Несмотря на большой интерес к другим медиаторам, важно обратить внимание, что только одна группа исследователей [Neuman et al., 1978] предположила, что активация брадикинина может служить еще одним объяснением возникновения этой патологии при использовании тартразина.

Некоторые красители (ксантины и эритрозин) изменяют проницаемость нейронов. Эритрозин облегчает высвобождение медиатора в области нервно-мышечного синапса (в исследованиях, проведенных на лягушках). Этот эффект не зависит от наличия кальция, полагают, что именно эти изменения проводимости могут быть причиной тех изменений проведения, которые наблюдаются у животных и человека после использования красителей в пищу [Augustine, Levitan, 1980].

Поиски доказательств влияния пищевых добавок на поведенческие реакции у человека продолжаются. Предполагают, что мононатрия глутамат может конкурировать с гамма-аминомасляной

кислотой, которая является медиатором, и это приводит к повышению биосинтеза синаптического ацетилхолина, что ведет к уменьшению проводимости в области нейрона. Однако достоверно подтверждающих эту гипотезу данных нет. Наконец, Stokes и Scudder (1974) показали, что бутилированный гидрокситолуен и гидроксанизол вызывают снижение содержания серотонина, активности холинэстеразы и уровня норадреналина в мозге новорожденных мышат, которые подвергались воздействию указанных веществ, будучи *in utero*. Вне зависимости от механизма эти добавки оказались способными вызывать нарушение поведенческих реакций (агрессивность, сон, ориентировка) у животных [Stokes et al., 1972; Stokes, Scudder, 1974].

ЛЕЧЕНИЕ ПРИ ЛПА И ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ НА ПИЩЕВЫЕ ДОБАВКИ

Наиболее важным моментом терапии является коррекция рациона питания. С начала века характер потребляемых пищевых продуктов во Франции претерпел значительные изменения, возросло употребление сахара, фруктов, овощей, а также приготовленных из свинины мясных продуктов (количество которых удвоилось за период с 1950 до 1968 г.) [Meyer, 1975]. Аналогичные изменения произошли и в других странах. С 1965 г. потребление овощей снизилось, но потребления яиц возросло (в 1974 г.) на 18%. Существуют некоторые местные различия, так, в восточных районах Франции потребление мяса, зеленых овощей и фруктов ниже. Предполагается, что эти продукты заменяются на крахмалистые пищевые продукты и сахар. С другой стороны, дополнительные проблемы возникают в связи с длительностью хранения продуктов, так, при длительном хранении рыба становится источником патологии, обусловленной присутствием гистамина (гистидин в процессе хранения превращается в гистамин). Так, можно наблюдать симптомы, обусловленные гистамином, которые связаны с региональными особенностями потребления пищевых продуктов. Среди специалистов хорошо известны последствия избыточного потребления сахаристых продуктов детьми [Derby, 1982], аллергики должны постоянно помнить о регулярном поступлении с пищей добавок (консервантов и красителей). Наконец, некоторые редуцированные диеты (основанные на приеме одного продукта в течение недели) представляются нам как вероятность создать фон, на котором будут ярче проявляться симптомы, обусловленные гистамином.

В настоящее время мы не располагаем исчерпывающими данными о характере использования указанных выше пищевых продуктов. В отсутствие таких данных основным правилом при лечении должно быть: установить для больного сбалансированный и разнообразный рацион питания на каждый день, исключив продукты, обладающие раздражающим действием или фармакологи-

ческими эффектами. Никогда не следует ставить вопрос о полном устранении продуктов определенной категории, но следует ограничить их избыточное потребление. Тем не менее диета, в которой предусмотрено устранение всех пищевых добавок в том виде, как она предложена Freedman (1977b), очевидно, оправдана для использования у некоторых детей. В большинстве случаев с наиболее тяжелыми проявлениями патологии, где предполагается пищевая аллергия, но не установлен причинный фактор, можно использовать парентеральное питание с последующим осторожным назначением пищевых продуктов внутрь и постепенным введением новых пищевых продуктов для расширения диеты.

Могут представлять ценность некоторые общие меры:

1) регулярные приемы пищи с учетом режима труда и отдыха;

2) защита эпителия обволакивающими средствами (коллоидальный раствор алюминия фосфата и хлористоводородный лимонад — самые популярные во Франции, иногда препараты ферментов поджелудочной железы и целлюлаз, а у детей препараты серы);

3) защитные мероприятия, направленные на слизистые мембраны; можно использовать блокаторы H_2 -рецепторов (циметидин) в дополнение к классическим антигистаминным средствам, блокирующим H_1 -рецепторы; но следует избегать лекарственных средств с цветным покрытием.

В отличие от ситуаций, обусловленных пищевой аллергией, натрия хромогликат у взрослых мало полезен. Но у детей он может оказаться эффективным при лечении патологии, вызванной либераторами гистамина.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пищевая аллергия, подтвержденная иммунологически, представляет собой лишь небольшую часть патологии алиментарной системы: ложная пищевая аллергия встречается гораздо чаще. Она может быть обусловлена изменениями всасывания или разрушения гистамина, эффектами либераторов гистамина, непереносимостью к тирамину, фенилэтиламину, натрия нитриту и другим веществам.

Представление о нарушении рациона питания за счет определенных категорий продуктов может иметь первостепенное значение у больных, часто принимающих нестероидные противовоспалительные средства, так как они могут сенсibilизировать слизистую оболочку кишечника.

Возрастающая роль общественного питания означает, что в любой ситуации, где происходит смешивание аллергических и псевдоаллергических реакций, проблема будет касаться очень больших контингентов. Поэтому первостепенное значение имеет, чтобы и аллергологи, и диетологи имели представление об этих проблемах.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Augustine J. G., Levitan H. Neuro-transmitter release from a vertebrate neuromuscular synapse affected by a food dye. — *Science*, 1980, 207, 1489—1490.
- Bonner G. F., Nepveux P. Les migraines tyraminiques. — *Sem. Hôp. Paris*, 1971, 47, 2441—2445.
- Borgeat P. Leukotrienes: a major step in the understanding of immediate hypersensitivity reactions. — *J. Med. Chem.*, 1981, 24, 121—126.
- Boyer J., Depiere F., Tissier M., Jacob J. Intoxications histaminiques collectives par le Thon. — *Presse Med.*, 1956, 64, 1003—1004.
- Breslin A. B. X., Hendrick D. J., Pepys J. Effect of disodium cromoglycate on asthmatic reactions to alcoholic beverages. — *Clin. Allergy*, 1973, 3, 71.
- Brighton W. D. IgE antibodies to four food colours. Communication to Journées Franco-Britanniques d'Asthmologie, Montpellier, 1981, 25—26 Février.
- Buisseret P. Drug treatment of allergic gastro-enteritis. — *Am. J. Clin. Nutr.*, 1980, 33, 865—871.
- Debry C. L'alimentation des enfants français est-elle satisfaisante? — *Cah. Med.*, 1980, 19, 1117—1119.
- Doeglas H., Huisman J., Nater J. P. Een Geval van histamine-intoxicatie door he reten van kaas. — *Nederlands Tijdschr. voor geneeskundrer*, 1967, 1526.
- EEC Study. Rapport sur les réactions adverses aux additifs alimentaires. Elaboré par un groups de travail de la C. E. E., 1981.
- Feingold B. F. Food additives and child development. — *Hosp. Pract.*, 1973, 8, 11—12, 21, 17—18.
- Freedman B. J. Asthma induced by sulphur dioxide benzoate and tartrazine contained in orange drinks. — *Clin. Allergy*, 1977a, 7, 407—415.
- Freedman B. J. A dietary fee from additives in the management of allergic disease. — *Clin. Allergy*, 1977b, 7, 417—421.
- Gallagher J. S., Berstein I. L., Splansky G. L. Inhibition of platelet aggregation by tartrazine in normal and allergic individuals. — *Am. Acad. Allergy*, 34th Meeting, Phoenix, 1978, 27—28 Feb.
- Gerber J. C., Payne N. S., Oelz O., Nies A. S., Oales J. A. Tertrazine and the prostaglandine system. — *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1979, 63, 289—294.
- Hanington E. Preliminary report on Tyramine headache. — *British Medical Journal*, 1967, 1, 550—551.
- Harada S., Agarwal D. P., Goedde H. W. Aldehyde dehydrogenase deficiency as cause facial flushing reaction to alcohol (in Japanese). — *Lancet*, 1981, 2, 982.
- Helm R. M., Froese A. Binding of the receptors for IgE by various lectins. — *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.*, 1981, 65, 81—84.
- Henderson W. R., Raskin N. H. "Hot-dog" headache: individual susceptibility to nitrite. — *Lancet*, 1972, 2, 1162—1163.
- Juhlin L., Michaëlsson G., Zetterstrom O. Urticaria and asthma induced by food and drug additives in patients with aspirin sensitivity. — *J. Allerg. Clin. Immunol.*, 1972, 50, 92—98.
- Kauffman P. E., Johnson H. M., Peeler J. T. Protein binding of tartrazine and aspirin: an equilibrium dialysis study. — *IRCS Med. Sci.*, 1977, 5, 175.
- Kubberor G., Cassens R. G., Greaser M. L. Reaction of nitrite with sulfhydryl groups of myosin. — *J. Food Sci.*, 1974, 39, 1228—1230.
- Kushe J. Oxidative deamination of biogenic amines by intestinal amineoxydases: histamine is specially inactivated by diamine oxydase. — *Physiol. Chem. Phys.*, 1975, 356, 1485—1486.
- Lessof M. H., Buisseret P. D., Merrett T. G., Merrett J., Wraith D. G., Youlten L. J. F. Mechanisms involving prostaglandins in food intolerance. — In: *The Mast Cell—its role in health and disease* (ed. J. Popys and A. M. Edwards) (International Symposium, Davos, Switzerland), 1979, 407—410.
- Lessof M. H., Baker R. W. R., Ferrett J., Jackson P. G. Intestinal permeability in food tolerance. — *Allerg. Immunopathol.*, 1980, 8, 463.
- Lindhall K. M. The histamine methylating enzyme system in liver. — *Acta Physiol. Scand.*, 1960, 49, 114—118.

- Marley E., Thomas D. V. Histamine and its metabolites in cat portal venous blood and intestine after duodenal instillation of histamine. — *J. Physiol.*, 1976, 263, 273—274.
- Menoret Y. Note sur l'allergie à la tartrazine. — EEC "Industries Colours" Group, 1979, 7Dec.
- Meyer F. Evolution de l'alimentation des français, 1781—1972. — *Gastro-Enterol. Clin. Biol.*, 1975, 1, 1043—1051.
- Moneret-Vautrin D. A., Aubert E. Le risque de sensibilisation aux colorants alimentaires et pharmaceutiques. Masson, Paris, 1978.
- Moneret-Vautrin D. A., Demange G., Selve C., Grilliat J. P., Savinet H. Induction d'une hypersensibilité réaginique à la Tartrazine chez le lapin Immunisation par voie digestive par le conjugué covalent Tartrazine-Seralbumine humaine. — *Ann. Immunol. Inst. Pasteur*, 1979, 130C, 419—430.
- Moneret-Vautrin D. A., Einhorn C., Tisserand J. Le rôle du Nitrite de sodium dans les urticaires histaminiques d'origine alimentaire. — *Ann. Nutr. Alim.*, 1980, 34, 1125—1132.
- Moneret-Vautrin D. A., Viniaker J., Boissel P., Noel M., Kim K. Effects de l'instillation d'histamine dans l'intestin grêle chez l'homme. I. Variations de l'histaminémie portale et périphérique. — *Ann. Gastro-Entérol. Hépatol.*, 1981, 17, 395—400.
- Moneret-Vautrin D. A., Grilliat J. P. Allergie alimentaire, pseudoallergie alimentaire et nutrition. — EMC "Nutrition", 1981, 10386A, 10, 9.
- Mordelet-Dambrine M., Parrot J. L. Action de l'histamine introduite part voie buccale ou formée dans le tube digestif. — *Med. Nutr.*, 1970, 6, 59—73.
- Neuman I., Elian R., Nahum H., Shaked P., Creter D. The danger of yellow dyes (tartrazine) to allergic subjects. — *Clin. Allergy*, 1978, 8, 65—68.
- Parrot J. L. L'histaminémie du Cobaye après ingestion d'histamine. — *J. Physiol.*, 1949, 41, 251a—254A.
- Paton W. D. M. The release of histamine. — *Prog. Allergy*, 1958, 5, 70—138.
- Pepys J., Parish W. E., Cromwell O., Hughes E. G. Passive transfer in man and the monkey of type I allergy due to heat labile and heat stable antibody to complex salts of platinum. — *Clin. Allergy*, 1979, 9, 99—108.
- Pouslen E. Danish report on allergy and intolerance to food ingredients and food additives. At Toxicology Forum. Aspen, Colorado, 1980.
- Quevauviller A., N'Guyen Van Hao. L'histamine dans quelques produits alimentaires d'origine occidentale ou extrêmeorientale. — *Bull. Soc. Scient. Hyg. Alim.*, 1965, 53, 284—294.
- Saint-Blanquat De G. Aspects toxicologiques et nutritionnels des nitrates et des nitrites. Communication au Colloque: "Nitrates, Nitrites et Composés N-Nitrosés dans l'alimentation de l'Homme", Dijon, 1980, 6—7 May.
- Sandler M., Youdim M. B. H., Hanington E. A clinical and biochemical correlation between tyramine and migraine. — *Headache*, 1970, 10—12, 43—51.
- Schachter M., Talesnik J. The release of histamine by egg-white in non-sensitized animal. — *J. Physiol.*, 1952, 118, 258—263.
- Schachter M. Histamine-release and the angio-oedema type of reaction. — Histamine Ciba-Found-Symp. Churchill, London, 1956, 167—169.
- Schulumberger H. D. Drug induced pseudo-allergic syndrome as exemplified by acetyl-salicylic acid intolerance. — In: *Pseudo-Anaphylactoid Reactions*. Karger, Basel, 1980, 125—203.
- Stanworth D. R. Oligopeptide-induced release of histamine. — In: *Pseudo-Anaphylactoid Reactions*. Karger, Basel, 1980, pp. 56—107.
- Stokes J. D., Scudder C. L., Karczmar A. G. Effects of chronic treatment with established food preservatives on brain chemistry and behavior of mice. — *Fed. Proc.*, 1972, 31, 596.
- Stokes J. D., Scudder C. L. The effect of butylated hydroxyanisole and butylated hydroxytoluene on behavior development of mice. — *Dev. Psychobiol.*, 1974, 7, 343—350.
- Stopic D., Beger H. G., Bittner R. Über den Einfluss der Leber auf die prä- und posthepatischen Konzentrationen des Plasmahistamines beim Menschen. — *Klin. Wschr.*, 1974, 52, 696—698.

МИГРЕНЬ

Эдда Ханнингтон (Edda Hanington*)

ОПРЕДЕЛЕНИЕ МИГРЕНИ

Мигрень — это головная боль, которая периодически рецидивирует. Боль часто выражена сильнее с одной стороны головы по сравнению с другой и, как правило, мигрень сопровождается тошнотой, а иногда и рвотой. При классической мигрени, которая наблюдается приблизительно в половине случаев этой патологии, эти симптомы сопровождаются преходящими фокальными неврологическими отклонениями, которые обычно проявляются со стороны зрения, но могут быть также и нарушения сенсорного характера и расстройства речи. Все эти проявления могут даже предшествовать приступу мигрени.

ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ

Мигрень встречается среди населения приблизительно в 8%. Она реже наблюдается в раннем возрасте, но к 11 годам частота ее и у мальчиков, и у девочек около 5%. Частота ее резко повышается у женщин детородного возраста и достигает максимального значения до 20% в возрастных группах от 20 до 45 лет.

Мигрень — строго семейное заболевание. При опросе 500 больных мигренью о заболеваемости других членов их семей мигренью была получена следующая информация [Hanington, 1970]:

Мигрень у родственников	Родители	}	60%
	Бабушки и дедушки		
	Братья		
	Сестры	}	38%
	Мать		
	Отец		14%

ПРОВОЦИРУЮЩИЕ ФАКТОРЫ

Самыми частыми провоцирующими обстоятельствами являются состояния напряжения. Атаки мигрени могут быть спровоцированы переутомлением, перевозбуждением и яростью, в этом кон-

* Honorary Consultant, Princess Margaret Migraine Clinic, Charing Cross Hospital, London. City of London Migrains Clinic.

тексте и следует понимать термин напряжение. Гормональные факторы могут влиять на рецидивы атак мигрени, возможно, они и определяют высокую частоту мигрени у женщин в детородном возрасте.

Гипогликемия и пищевые факторы тоже могут оказывать влияние на частоту атак. Позднее в этой главе будут рассмотрены данные проблемы. Однако следует иметь в виду, что факторы, провоцирующие приступы мигрени, могут кумулироваться функционально и, как это будет представлено позже, в конце концов приводят к развитию атаки через общий конечный путь.

ПИЩЕВЫЕ ФАКТОРЫ

Более 2000 лет назад Гиппократ предположил, что может существовать взаимосвязь между употреблением в пищу определенных пищевых продуктов и головной болью. В писаниях Гиппократа читаем, что тем, кто страдает от головных болей, не рекомендуется употреблять молоко, а также, что сладкие вина реже вызывают головные боли, чем крепкие.

В восемнадцатом столетии представитель народной медицины John Fothergill, который родился в 1712 г., написал трактат о мигрени и пище, в котором он говорил:

«Существуют определенные продукты, которые в очень небольших количествах у лиц с определенной конституцией редко не вызывают головной боли с тошнотой. К таким продуктам относятся большинство сортов топленого масла, жирное мясо, а также специи, особенно часто применяемый черный перец. Мясные паштеты часто содержат в себе все эти продукты сразу и являются самой частой причиной мигрени из всех известных мне продуктов; провоцирует мигрень и потребление мясных пудингов, и других пищевых продуктов подобного содержания. Небольшие погрешности в употреблении этих пищевых веществ в большинстве случаев не вызывают больших страданий» [Fothergill, 1784].

При обсуждении проблем головной боли в связи с продуктами питания хорошо бы было остановиться на мудрых советах Edward Liveing. Всю свою жизнь он исследовал проблемы, связанные с головными болями и опубликовал фундаментальную работу по вопросам мигрени, головных болей с тошнотами и некоторым близким клинически симптомам [On Megrin, Sick-Headache and Some Allied Disorders, 1973]. Он писал:

«Я убежден, что в большинстве случаев наши неправильные методы опроса больных являются основным

источником распространения традиционных ошибок. С одной стороны, в силу поспешности и занятости, мы слишком склонны воспринимать выводы больных в интерпретации фактов, а с другой, часто мы добиваемся от больного подтверждения своих собственных точек зрения, задавая им наводящие вопросы или корригируя их ответы».

В первую половину двадцатого века появилось большое количество публикаций, в которых авторы сообщали о взаимосвязи между возникновением атаки мигрени и употреблением определенных пищевых продуктов [Balyeat, Rinkel, 1931; Kallos и Kallos-Deffner, 1955; Maxwell, 1965; Walker, 1963; Unger, Unger, 1952]. Все эти авторы представляли мигрень как патологию аллергического происхождения, некоторые из них описывали положительные результаты при лечении мигрени с использованием диет, исключающих применение определенных продуктов [Gollidahl, 1965].

В этих работах чаще других указывались молоко и молочные продукты, в том числе и сыр. Упоминались также рыба, алкоголь и шоколад. В табл. 14 представлены продукты, приведенные в работах этого периода.

Таблица 14. Пищевые продукты, способные провоцировать мигрень

Ссылки	Алкоголь	Молочные продукты и сыр	Шоколад	Рыба	Яйца, орехи, бобовые
Balyeat, Rinkel (1931)		+		+	+
Kallos, Kallos-Deffner (1955)			+	+	
Maxwell (1965)			+	+	
Walker (1963)		+	+	+	+
Unger and Unger (1952)	+	+	+	+	

Собственные исследования автора по проблеме питания и влияния его на развитие мигрени начались с 1966 г., когда появились сообщения о возникновении головных болей у больных, принимавших ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО) [Blackwell, 1963; Blackwell, Marley, 1964, 1966]. Эти лекарственные вещества вначале использовались для лечения туберкулеза. Когда у некоторых больных было замечено повышение настроения при лечении этими препаратами, то применение ИМАО было расширено и для терапии эндогенной депрессии. Несмотря на то что тысячи больных в США получали эти препараты, в течение первых трех лет их применения не появлялись сообщения о побочных реакциях. Затем постепенно накапливались сообщения о

случаях тяжелых головных болей, возникавших на фоне повышенного артериального давления, у больных, принимавших эти препараты. Постепенно было установлено, что головная боль и прессорные реакции встречаются у пациентов, получающих ИМАО, если они употребляют определенные пищевые продукты, в частности сыры. Было обнаружено, что сыр содержит прессорный амин тирамин, который и получил название от греческого названия сыра — *turos*.

В 1965 г. Blackwell и Mabbitt исследовали прессорные реакции и проанализировали многие сорта сыра на содержание в них тирамина. Они обнаружили, что содержание тирамина зависит от времени вызревания сыра, бактериальной флоры и технологии производства. Содержание тирамина не зависит от внешнего вида и аромата сыра. Было установлено, что отдельные образцы одного сорта сыра отличаются по содержанию тирамина в пределах от 72 до 953 мкг тирамина на 1 г сыра. Эти исследования показали, что у некоторых больных, получающих ингибиторы МАО, гипертонический криз может быть спровоцирован при употреблении внутрь всего 6 мг тирамина. Тяжелые головные боли, но без повышения артериального давления также были отмечены при подобных обстоятельствах у некоторых больных [Bethune et al., 1963]. Blackwell с соавт. (1967) провели исследование для определения рациона, на котором развивались реакции, типичные для ИМАО, и пришли к следующему:

Из 25 больных, принимавших ИМАО, у некоторых развились гипертонические кризы, 23 употребляли в пищу провоцирующие пищевые продукты: 17 — сыр или творог, 2 — «Мармит» (дрожжевой экстракт), 1 — «Мармит» и сыр, 1 — маринованную сельдь, 1 — консервированное молоко и 1 — «Комплан» (пищевой концентрат на молочной основе).

Эти же авторы представили данные о содержании прессорных веществ в определенных продуктах:

Сыр:	Тирамин является основным прессорным фактором — содержание до 1,42 мг/г.
Дрожжевые экстракты:	«Мармит» и некоторые образцы «Боврил» (к которым добавляется «Мармит») содержат тирамин и гистамин (последний может усиливать головные боли), 1,0—1,6 мг тирамина на грамм.
Бобовые:	Гипертензия обусловлена аминокислотой «допа», содержащейся в кожуре бобов и способной превращаться в допамин.
Алкоголь:	Вино может содержать до 25 мкг/мл тирамина
Рыба, мясо:	Содержание тирамина 3,03 мг/г (маринованная сельдь)

Шоколад:

Содержит катехоламин — производное ванилина, образованный в период ферментации бобов какао.

Молочные концентраты:

Молочные концентраты, а также молоко и сметана содержат много аминокислот, из которых кишечные декарбоксилирующие бактерии могут образовывать амины.

Blackwell с соавт. (1967) дали оценку самым различным факторам, которые могут иметь значение в развитии таких реакций, а именно индивидуальная вариабельность, различия режима терапии, а также характер питания.

Содержание тирамина в различных сортах сыров и алкогольных напитков приведены в микрограммах на грамм, они представлены в табл. 15, составленной на основании работ Howitz с соавт. (1964), Udenfried с соавт. (1959) и Sen (1969).

Таблица 15. Количество тирамина в различных пищевых продуктах (мкг/г)

Сыры		Алкогольные напитки		Другие продукты	
Камамбер	86	Пиво «Марка А»	1,8	Банановая пульпа	7
Стилтон	466	Пиво «Марка В»	2,3	Красная слива	6
Бри	180	Пиво «Марка С»	4,4	Томаты	4
Эмменталь	225	Шерри	3,6	Авокадо	23
Чеддер	1416	Саутерн	0,4	Картофель	1
Плавленный	50	Рислинг	0,6	Шпинат	1
		Кьянти	25,4	Апельсиновая пульпа	10
				Баклажаны	3

Таблица 16. Сравнение пищевых продуктов, провоцирующих атаки мигрени и реакции на ИМАО

Пищевой продукт	По сообщениям, провоцирует атаки мигрени	По сообщениям, провоцирует головные боли и пресорные реакции у больных, получающих ИМАО
Алкоголь	+	+
Сыр	+	+
Рыба	+	+
Бобы	+	+
Молочные продукты	+	+
Шоколад	+	
Яйца	+	
Орехи	+	
Злаковые	+	
Томаты и другие продукты (лук, ветчина)	+	

Когда появились сообщения о реакции в форме головной боли у больных, получавших ИМАО, мне стало ясно, что их провоцировали те же пищевые продукты, о которых упоминали многие годы в связи с мигренью [Hanington, 1967]. Сходство их очевидно из данных, представленных в табл. 16. Для того чтобы получить более убедительные данные о влиянии факторов питания на течение мигрени, пришлось обратиться за помощью к Британской ассоциации по проблемам мигрени. Было отобрано 500 больных с мигренью, у которых прослеживалось возникновение атак в связи с употреблением в пищу определенных продуктов и которые по этой причине избегали их. По частоте упоминания эти пищевые продукты можно расположить следующим образом:

Шоколад	75 %
Сыр и молочные продукты	48 %
Цитрусовые фрукты	30 %
Алкогольные напитки	25 %
Жареные жирные продукты	18 %
Овощи (особенно лук)	18 %
Чай и кофе	14 %
Мясо (особенно свинина)	14 %
Продукты моря	10 %

Представляло особый интерес выяснить, мог ли тирамин при использовании его внутрь в дозе, равной его содержанию в 113 г сыра, богатого тирамином, спровоцировать атаку мигрени. Больные с гипертонией и получавшие ИМАО были исключены из наблюдения.

В наблюдениях подобного типа больные, у которых головные боли очень часты, например два — три раза в неделю, явно не могут быть использованы. Идеально подходят лица с атаками с интервалом в 10—14 дней, так, чтобы исследуемый продукт можно было бы использовать через 5 или 6 дней после последней атаки и за 5 или 6 дней до ожидаемой повторной атаки.

Последующая атака мигрени, как правило, не развивается в течение 3 дней после первой, поэтому исследовать больных раньше чем через 3 дня после конца атаки не имеет смысла. Подобным образом у больных, которые имеют строго регулярные периоды в появлении атак, нелогично проводить исследование в те три дня, в которые больной ожидает очередную атаку мигрени. Для достоверности исследования оно должно проводиться в тот период, когда больной не ждет атаки мигрени.

Если добровольцам сказать, что они получают два вида исследуемых продуктов, один из которых или оба могут вызвать приступ мигрени, как это представлено в работе Ryan (1947), то такая постановка привносит элемент психофизиологической настроенности. Лучше, если больным объяснить, что выявить пищевой фактор, провоцирующий мигрень, очень трудно, а поэтому может потребоваться неоднократное повторное исследование разных пи-

Таблица 17. Результаты применения тирамина и лактозы у 50 больных, страдающих мигренью, связанной с приемом пищи (все больные, по крайней мере однажды, получили тирамина гидрохлорид и лактозу)

125 мг	Нет эффекта	Атаки мигрени
Лактоза	60	6
Тирамин	20	80*

* $\chi^2=80,2$; $p<0,001$.

Таблица 18

Симптомы	Частота (%)
Сильная головная боль	32
Головная боль средней тяжести	28
Легкая головная боль	40
Односторонняя головная боль	50
Двухсторонняя головная боль	40
Локализация неопределенная	10
Изменения цветоощущения	14
Другие симптомы со стороны органа зрения	62
Тошнота	56
Рвота	22

Таблица 19

Временной интервал в часах после приема тирамина	Процент развития головных болей
0—3	36
3—6	15
6—9	0
9—12	20
12—15	20
15—18	3
18—21	3
21—24	3

щевых агентов, такой подход психологически более рационален. Автор объяснял своим больным, что если на плацебо развивается головная боль, то необходимо семь — девять отрицательных реакций на плацебо, чтобы достоверно выявить провоцирующий фактор, исключив случайные реакции. Все образцы посылали по почте, чтобы исключить эффект личного воздействия. Ответы, ко-

торые больные формулировали через 24 ч после приема исследуемого продукта, тоже посылали по почте. Больных просили принимать капсулы с исследуемым веществом с кусочком хлеба с маслом, так как при этом облегчается всасывание аминов.

Вскоре было установлено, что у отдельных лиц тирамин может провоцировать типичные атаки мигрени (табл. 17). При анализе характера головных болей, вызванных принятым внутрь тирамином, стало ясно, что они представляют собой типичную атаку мигрени. Симптомы, характеризующие такую атаку, представлены в табл. 18 [Hanington et al., 1970]. Как видно из табл. 19, большинство приступов мигрени развивалось в пределах трех часов после приема тирамина.

Влияние тирамина на человека

Для установления воздействия тирамина, употребляемого внутрь, на лиц, не страдающих головными болями, было проведено исследование с участием 200 добровольцев [Hanington et al., 1970].

Добровольцы, главным образом женщины, были взяты из работников больниц. Из исследований были исключены беременные, имеющие артериальное давление выше чем 140/90 или принимающие ИМАО. Из 200 участников у 27 периодически наблюдались головные боли, у остальных 20% в семейном анамнезе были лица, страдавшие мигренью. Эта группа представляла интерес с точки зрения реакции при имеющейся предрасположенности. Добровольцы были разделены на три группы: с мигренью (27); с головной болью без мигрени (69); без головных болей (104).

Исследования проводили по двойному слепому методу. Внешне идентичные капсулы готовили с включением либо тирамина (125 мг), либо лактозы (125 мг). Каждую из этих капсул назначали между 16 и 18 ч. Через 24 ч завершали наблюдение. Капсулы использовали последовательно одну за другой после окончания срока регистрации эффекта по одной и той же инструкции. В опроснике регистрировался анамнез, касающийся наличия головных болей или мигрени, семейный анамнез мигрени и прием лекарственных веществ. Кроме того, следовало описать любые симптомы или головные боли, которые возникали в течение 24-часового интервала после приема капсул.

Результаты этих наблюдений обобщены в табл. 20. В группе лиц, страдающих мигренью, после применения тирамина приступ развился у шести из 27. При этом только у двух из них прослеживалась связь мигрени с пищевыми факторами. Средние данные частоты мигрени, обусловленной пищевыми факторами, составляют менее 5%, но, очевидно, процент еще выше. Характер головных болей в этой группе был аналогичен проявлениям мигрени, обусловленной пищевыми факторами. В группе лиц, не страдавших мигренью, тирамин вызывал головные боли средней тяжести или легкую головную боль и симптомы со стороны зрения; в этой группе тошнота также наблюдалась реже, чем в группе

Таблица 20. Влияние тирамина и лактозы в исследуемой группе из 200 лиц *

	Страдающие мигренью	Головные боли (не мигрень)	Без головных болей	Всего
Головная боль только после тирамина	6	9	3	18
Головная боль после лактозы	4	4	2	7
Головная боль после обоих	0	2	2	4
Нет эффекта ни от одного	20	54	97	171
Всего	27	69	104	200

* При включении в одну группу лиц с мигренью и головными болями головную боль регистрировали на тирамин гораздо чаще, чем у лиц, не страдавших головными болями (на лактозу такой закономерности не наблюдали). $\chi^2=10,0$; 2 DF; $p<0,01$.

лиц, страдавших мигренью. В группе лиц, не страдавших вообще головными болями, тирамин вызывал легкую головную боль. Таким образом, тирамин может провоцировать головные боли разного характера от тяжелых и частых головных болей у лиц, страдающих мигренью, с одной стороны, до легкой, редко возникающей головной боли у лиц, не страдающих головными болями, — с другой.

При проведении тестов с тирамином были использованы капсулы, содержащие тирамина гидрохлорид в дозе 125 мг. Ghose с соавт. (1977) исследовали реакцию на внутривенное введение тирамина у 31 больного, страдающего мигренью. Они обнаружили, что вне зависимости от того, связывали больные атаки мигрени с использованием в пищу определенных продуктов, у них требовалась значительно более низкая доза тирамина для повышения артериального давления на 30 мм рт. ст. по сравнению с контрольной группой лиц, не страдавших головными болями. У 46% лиц, страдавших мигренью, после инъектирования тирамина развивались головные боли. Ни у одного из лиц контрольной группы головных болей не было отмечено.

Хотя тирамин является сосудистоактивным амином, который наиболее детально исследован при мигрени, он не является единственным амином, способным провоцировать мигрень в связи с употреблением определенных пищевых продуктов. Например, сыр и алкогольные напитки содержат не только тирамин, но и значительные количества бетафенилэтиламина и гистамина. Цитрусовые фрукты содержат октопамин и синефрин. Все вазоактивные моноамины, способные провоцировать приступы мигрени, действуют прямо на кровеносные сосуды и непрямо посредством высвобождения адреналина и норадреналина из нервных окончаний [Hanington, Harper, 1968].

В растениях тоже обнаружен тирамин, а также множество

других аминов, образованных путем декарбоксилирования белковых и небелковых аминокислот. Evans с соавт. (1979) изолировали N-метилтирамин из плодов *Acacia schweinfurthii* и обратили внимание на то, что и искусственный, и естественный N-метилтирамин способны провоцировать развитие мигрени. Это N-замещенное амина обладает фармакологическими свойствами, идентичными тирамину.

Эти данные позволили Evans с соавт. (1979) сделать предположение, что пищевые продукты, содержащие любые амины или смесь аминов, которые могут повышать уровень норадреналина у чувствительных больных, являются продуктами, способными спровоцировать мигрень. Они дали объяснение фактам, которые много раз были подтверждены клинически, и пришли к заключению, что вазоактивные амины, присутствующие в пище, могут прямо и косвенно через либерацию норадреналина воздействовать на сосудистый тонус и обладают кумулятивным эффектом.

Метаболизм тирамина

Тот факт, что тирамин (рис. 15) при оральном применении может провоцировать развитие типичных атак мигрени у отдельных больных, привел к появлению многочисленных биохимических исследований. Они имели целью определить, существуют ли различия в метаболизме тирамина у здоровых и больных лиц, страдающих мигренью. Когда исследуется уровень экскреции любого вещества и его метаболитов, следует учитывать экскрецию как свободного вещества, так и его конъюгатов.

Тирамин вместе с другими фенольными аминами метаболизируется по двум основным путям (см. рис. 15). Одним из них является конъюгация с сульфатом ароматической гидроксильной группы, другим — окислительное дезаминирование боковой цепи. Важно иметь в виду, что метаболиты тирамина постоянно экскретируются из организма, так как они генерируются вследствие декарбоксилирования тирозиновых остатков. Исследования метаболизма тирамина до и после назначения его внутрь у больных, страдающих мигренью, и здоровых лиц показало, что больные с мигренью экскретируют значительно меньше как свободного так и конъюгированного тирамина на протяжении всего периода исследования [Smith et al., 1970]. Littlewood с соавт. (1982) показали, что у больных, страдающих мигренью, которая провоцируется пищевыми факторами, значительно снижен уровень активности тромбоцитарной феносульфотрансферазы в сравнении с больными мигренью, не связанной с пищевыми продуктами, или здоровыми лицами. Из двух известных вариантов этого фермента у человека больше изменена инактивирующая фенол Р форма в сравнении с М формой фермента. Последняя инактивирует моноамины, в том числе и тирамин.

Тирамин действует прямо как симпатомиметический амин, а также непрямо — через высвобождение норадреналина. Значи-

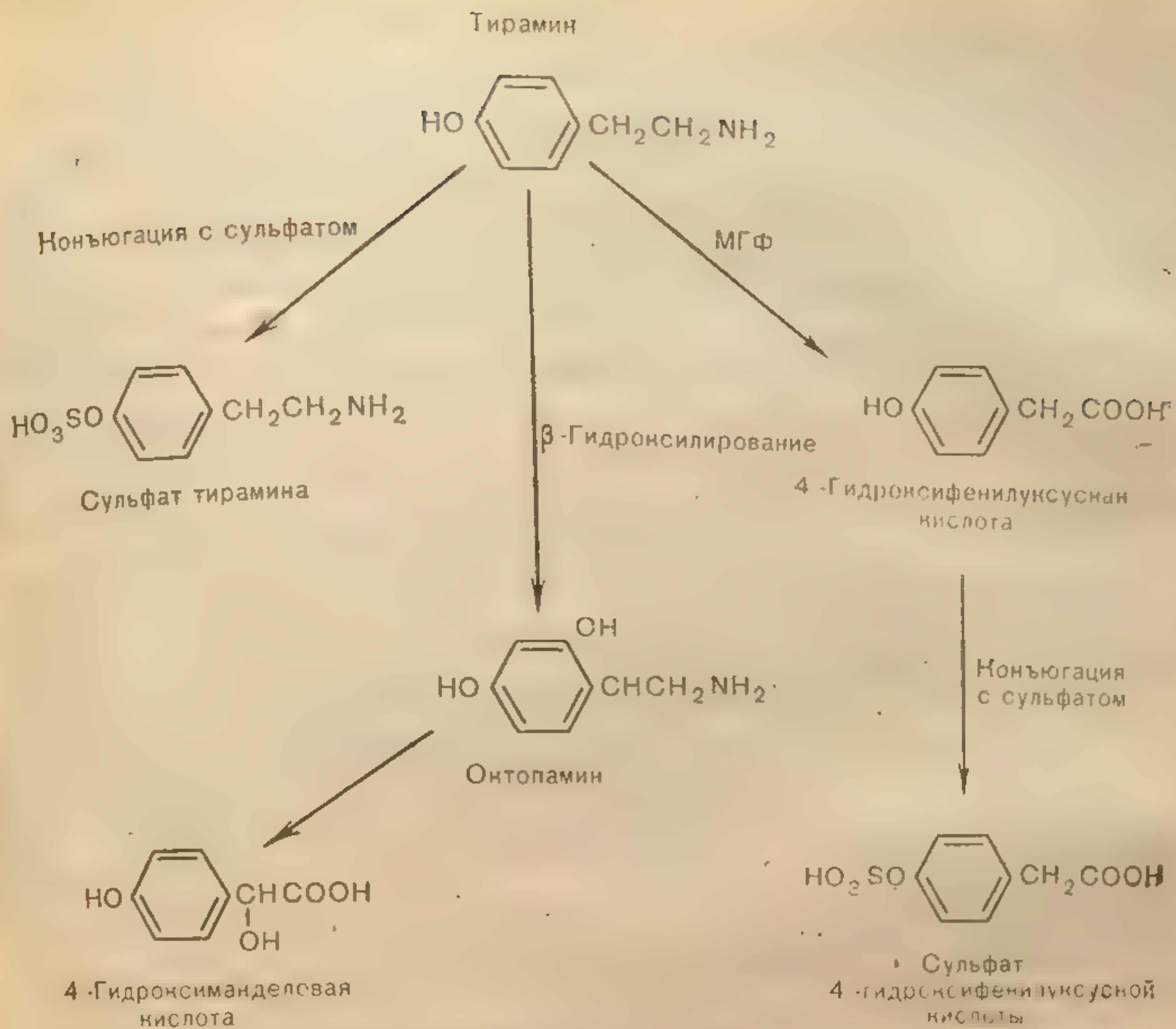


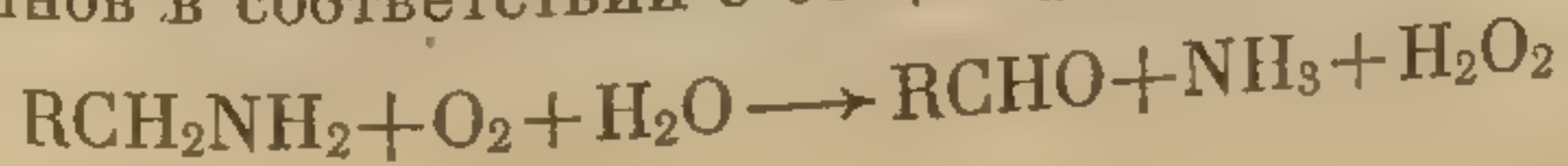
Рис. 15. Метаболизм тирамина.

тельное повышение экскреции катехоламинов в моче было отмечено у лиц, страдающих мигренью, в течение трех часов после приема внутрь тирамина [Sandler et al., 1970]. Sever (1979) предположил, что время развития атаки головных болей после орального использования тирамина (см. табл. 19) можно объяснить дефектом в метаболической цепи тирамина, приводящей к образованию октопамина. Он имеет более длительный период полураспада, чем тирамин, и истощает запасы катехоламинов в тканях.

МОНОАМИНОКСИДАЗА

Сосудисто-активные моноамины, такие как тирамин, адреналин, бетафенилэтиламин, норадреналин, дофамин и 5-гидрокситриптамин (5-HT), разрушаются посредством ферментов, действующих на моноаминную группу (MAO).

Ферменты MAO отдают кислород и забирают аммоний от молекул аминов в соответствии с общей формулой:



Этот фермент широко распространен в организме и в высоких концентрациях содержится в печени, слюнных железах, кишечнике, почках, желудке и плаценте [Thompson, Tickner, 1949, 1951; Southgate et al., 1968].

В организме ферменты группы МАО существуют в двух формах: тип А и тип В. Исследования уровня ферментов этой группы при мигрени были проведены на тромбоцитах. Тромбоциты содержат МАО типа В. МАО типа А специфична для 5НТ и норадреналина, а фенилэтиламин является субстратом для типа В. Тирамин и допамин служат субстратами для обеих форм — и типа А, и типа В. В 1970 и 1974 гг. Sandler с соавт. сообщили, что у лиц, страдающих мигренью, содержание тромбоцитарной МАО снижено как при атаке мигрени так и в межприступный период. В дальнейшем исследования Glover с соавт., проведенные в 1977 г., подтвердили резкое снижение тромбоцитарной МАО во время атаки мигрени.

Второй путь, по которому может реализоваться участие фенольных аминов в провоцировании мигрени, обусловленной пищевыми факторами, является образование конъюгатов с сульфатом. Конъюгация с сульфатом происходит главным образом в стенке кишечника. Существуют данные о том, что у лиц, страдающих мигренью, этот процесс постоянно нарушен [Smith et al., 1970].

КИШЕЧНЫЕ ФАКТОРЫ

Лица, страдающие мигренью, периодически жалуются, что в периоды приема антибиотиков у них учащаются атаки мигрени и они протекают более тяжело. Применение антибиотиков влияет на микрофлору кишечника и может привести к усилению процессов гниения или декарбоксилирования и повышенному всасыванию сосудистоактивных аминов через стенку кишечника.

В работе, посвященной содержанию прессорных агентов в различных пищевых продуктах, Blackwell с соавт. (1967) упоминали молоко и сметану, указав, что они имеют богатый аминокислотный состав и с участием кишечных декарбоксилирующих бактерий из них могут образовываться амины.

Высокое содержание бактериальной флоры в таких продуктах, как сквашенное молоко, тоже влияет на метаболизм пищевых аминов и на их абсорбцию в кишечнике.

Bonnet и Nerveux (1971) провели исследования с применением внутрь тирамина 213 больным, страдающим мигренью. Они обнаружили, что у 30% в течение 18 ч после использования тирамина развивались головные боли. Они расширили свои исследования до изучения абсорбции тирамина в кишечнике и обнаружили, что у тех больных, у которых развивались головные боли после приема тирамина, была замедлена абсорбция в кишечнике и происходило декарбоксилирование.

ШОКОЛАД И БЕТАФЕНИЛЭТИЛАМИН

Шоколад стоит во главе перечня продуктов, которые лица, страдающие мигренью, считают способными спровоцировать атаки. После исследований, проведенных с тирамином, полагали, что шоколад тоже содержит тирамин. Однако это предположение не оправдалось. Было установлено, что в шоколаде либо содержится мало, либо совсем не содержится тирамина. Поэтому был проведен детальный анализ состава шоколада. Эта работа была проделана под руководством доктора M. Saxby исследовательской группой Британской пищевой промышленности.

Шесть больных с типичной мигренью, которые были обследованы для выявления реакции на тирамин и у которых мигрень провоцировалась при употреблении шоколада, были обследованы также в отношении реакции на шоколад. У всех шести индивидуумов в течение 24 ч после употребления в пищу 56 г горького шоколада развивалась типичная для мигрени картина головных болей. При использовании образцов шоколада с таким же вкусом и видом, но из которого были удалены амины, головных болей не наблюдали. При введении количества аминов, эквивалентного выделенному из 56 г шоколада, в испытываемый образец опять регистрировали возникновение головных болей. В связи с этим поиск фактора или факторов, провоцирующих головную боль и содержащихся в шоколаде, был сконцентрирован на идентификации аминов, содержащихся в этом продукте.

Определение бетафенилэтиламина (БФЭА) вызвало большой интерес, так как на сосудистую стенку этот вазоактивный амин действовал подобно тирамину. Горькие сорта шоколада являются сильными провоцирующими факторами у лиц, страдающих мигренью, обусловленной пищевыми факторами. Было установлено, что в образцах разных сортов содержится от 50 до 200 частей БФЭА на миллион. Это значит, что в 56 г шоколада даже при минимальном содержании находится до 3 мг БФЭА. Поэтому было предпринято исследование по выяснению, способно ли количество БФЭА, равное 3 мг спровоцировать атаку у чувствительных к шоколаду больных мигренью.

В этом исследовании принимали участие более 60 больных, страдающих мигренью, из наблюдений были исключены больные с гипертонией и принимающие антидепрессанты. Все больные — участники исследования — до включения их в группу наблюдения были подвергнуты детальному опросу и получили заключение лечащих их врачей. В результате были отобраны тридцать девять человек. Они продолжали привычный для них образ жизни. Метод исследования был аналогичен использовавшемуся при изучении тирамина. Результаты показали, что БФЭА является еще одним амином, присутствующим в пищевых продуктах, который у определенных больных мигренью может спровоцировать головные боли.

Результаты проведенного исследования позволили установить, что доза 3 мг для БФЭА является достаточной для некоторых больных, чтобы спровоцировать атаку мигрени (табл. 21). Тот

Таблица 21. Результаты применения 3 мг БФЭА и идентичных внешне капсул, содержащих лактозу

Вещество	Нет эффекта	Атаки мигрени
Лактоза	33	6
Бетафенилэтиламин [БФЭА]	21	18+

* $\chi^2=8,6$; $p<0,01$. Два человека, включенные в данную группу, реагировали приступами мигрени на оба вещества.

факт, что БФЭА может провоцировать атаки мигрени у больных чувствительных к шоколаду, был важен не только потому, что определилась его роль в данном пищевом продукте при данной патологии, а потому, что это позволило доказать, что мигрень может быть спровоцирована не только тирамином, но и другими сосудистоактивными аминами, присутствующими в пищевых продуктах, притом в небольших количествах.

Определить истинное содержание аминов в шоколаде очень трудно, о чем свидетельствует чрезвычайная вариабельность данных по этому вопросу.

Saxby проанализировал содержание БФЭА в многочисленных сортах сыров, шоколада и бобов какао. Результаты представлены в табл. 22. В других работах данные о содержании БФЭА в шо-

Таблица 22

Пищевой продукт	Концентрация БФЭА (мкг г)
Изготовитель А Горький шоколад	12,3
Изготовитель В Молочный шоколад	5,9
Изготовитель С Обычный шоколад	12,0
Изготовитель D Сыр Чеддер	12,8
Изготовитель Е Сыр Чешир	35,4
Изготовитель Е Незрелый сыр Чеддер	0
Изготовитель Е Двойной сыр Глустер	10,2
Сыр голубой Стилтон	20,3
Неферментированные бобы какао	0
Ферментированные пежаренные бобы какао	1,9
Ферментированные жаренные бобы какао	13,1

коладе значительно ниже [Schweitzer et al., 1975]. Как оказалось, БФЭА содержится в больших количествах в продуктах, которые подвергаются ферментированию.

Главным амином, провоцирующим головные боли при употреблении шоколада, может оказаться не БФЭА. Хотя это не установлено с достоверностью, но имеются основания предполагать, что таким амином может быть N-метилтирамин. Этот амин подобно тирамину повышает артериальное давление у анестезированных крыс, снижает тонус подвздошной кишки морских свинок и повышает как сократимость, так и частоту ритма правого предсердия морской свинки вследствие высвобождения норадреналина [Ewans et al., 1979].

Плоды вида *Acacia* содержат в своем составе приблизительно 0,5% от сухого веса N-метилтирамина. Аналогичные количества N-метилтирамина определяются на хроматограмме шоколада Evance и Bell (персональное сообщение):

ПИЩЕВЫЕ ДОБАВКИ

Различные вещества добавляются в пищевые продукты по разным причинам. Они могут придавать пище привлекательный цвет, как в случае тартразина. Их можно использовать для того, чтобы придать пище более сильный запах, как в случае использования глутамата натрия, который, кроме того, придает пище вкус мяса. Глутамат натрия содержится не только в замороженных продуктах, но он используется также в некоторых препаратах фармацевтической промышленности, таких как препараты печени для применения внутрь и протеиновые гидролизаты. Нитрит натрия используется как средство для сохранения цвета мясных продуктов, таких как франкфуртские сосиски, бекон и салями. В литературе имеются сообщения о том, что все эти вещества переподписаны как средства, способные провоцировать головные боли.

Нитрит натрия

В 1972 г. Henderson и Raskin сообщили о серии экспериментов, проведенных с 58-летним мужчиной, который в течение 7 лет страдал двусторонними головными болями с локализацией в височных областях, возникавшими после употребления продуктов из мяса, таких как франкфуртские сосиски. Пациент получал растворы, лишенные вкуса и запаха, содержащие 10 мг или меньше нитрита натрия либо бикарбоната натрия. Головные боли были спровоцированы в 8 случаях из 13 после употребления нитрита в растворе и ни одного раза после употребления контрольного раствора. Головные боли возникали также после употребления растворов, содержащих 100 мг гидрохлорида тирамина. Головные боли, как правило, появлялись в течение 45 мин после употребления нитрита натрия, продолжались до 2 ч и иногда сопровождалась покраснением кожи лица. Они носили двусторонний характер, тупые, с локализацией в височных областях, не со-

провождались изменениями со стороны органа зрения, без тошноты и рвоты. У 10 добровольцев, которые не страдали головными болями, ни нитрит натрия, ни гидрохлорид тирамина не вызывали головных болей.

Глютамат натрия

Глютамат натрия является веществом, которое провоцирует симптомокомплекс, который получил название «синдром китайского ресторана». Симптомы «синдрома китайского ресторана» появляются через 15—25 мин после употребления в пищу продуктов с добавлением глютамата натрия в качестве консерванта. Они состоят из ощущения жжения в затылочной области шеи, в области груди и предплечья и параллельно чувства тяжести в груди. Этот эффект провоцируется при употреблении приблизительно 5 г глютамата натрия. Впервые «синдром китайского ресторана» был описан Schaumberg с соавт. в 1969 г.

Тартразин — это оранжево-желтый порошок, который образует золотисто-желтый раствор. Он используется в качестве красителя при изготовлении лекарственных форм и иногда применяется в пищевой промышленности. Небольшие количества в 1—2 мг иногда провоцируют развитие астмы, крапивницы либо головных болей у лиц с повышенной чувствительностью.

Головные боли при употреблении мороженого

При употреблении очень холодных продуктов могут возникать головные боли, обусловленные рефлекторным воздействием с рецепторов мягкого неба. Такого типа головная боль была обозначена: «головная боль от мороженого» [Raskin, Knitte, 1976].

ГИСТАМИН И ГИСТИДИН

Сосудорасширяющие вещества и групповые головные боли

Гистамин является мощным сосудорасширяющим агентом и при обсуждении возникновения сосудистого типа головных болей часто его принимают во внимание. При введении 0,1 мг гистамина внутривенно возникает покраснение лица и сильная головная боль даже у тех лиц, которые никогда не страдают головными болями. Существует головная боль определенного типа, в возникновении которой гистамин определенно имеет значение. Такой головной болью является групповая головная боль.

Групповая головная боль является вариантом мигрени. Как и отражает ее название, боль возникает циклически или последовательно в несколько приступов. Она чаще встречается у мужчин и обычно начинается во взрослом возрасте между 30 и 40 годами. Боли очень сильные, по характеру пульсирующие. Они сильнее

с одной стороны головы, обычно локализуются вокруг одного глаза, но иногда распространяются на щеку или челюсть. Боль начинается внезапно, продолжается от нескольких минут до часа или двух, а затем исчезает. Она рецидивирует с некоторым интервалом от одного до нескольких раз в день в течение определенного периода — от одного дня до нескольких недель. В течение периода приступа глаз на той стороне, где наблюдаются боли, слезится и краснеет, а носдря закладывается. Об этиологии групповых головных болей известно мало, но они сопровождаются повышенным содержанием гистамина в цельной крови [Anthony, Lance, 1971]. В период атак больной чрезвычайно чувствителен к сосудистоактивным средствам и в этот период повышенной чувствительности подкожное введение 0,3—0,5 мг гистамина провоцирует развитие полной картины атаки [Horton et al., 1939], то же самое наблюдается и при назначении нитроглицерина сублингвально в дозе 1 мг. У некоторых больных одна унция [28,3 г] виски, вина или пива может спровоцировать атаки головной боли [Kudrow, 1980].

Гистамин в сравнении с гистидином

Образование гистамина в желудочно-кишечном тракте, по-видимому, зависит от наличия гистидина в пище. Его содержание приблизительно пропорционально содержанию в пище белка. При исследовании метаболизма гистамина у человека Granerus (1968) назначал внутрь восьми индивидуумам большие дозы гистамина, и ни у одного не было отмечено никаких ни объективных, ни субъективных симптомов. При назначении четырем лицам гистидина в общей дозе 5 г, которую принимали дробно с интервалом в один час: 1 г, затем 2 г и затем еще 2 г, у всех испытуемых появилась головная боль через 1 ч после последнего приема гистидина. При исследовании с участием шести больных, страдающих мигренью пищевого генеза, им назначали по 5 мг гистамина дигидрохлорида по схеме, подобной применению тирамина внутрь, при этом ни у одного больного, страдающего мигренью, не развивалась головная боль. Но при назначении им капсул, содержащих 5 г L-гистидина монохлорида, у четырех из шести развилась головная боль в течение нескольких часов после приема.

Были проведены контрольные исследования по методу двойного слепого контроля с применением антагониста гистамина, блокирующего H_2 -рецепторы, — циметидина, а также этого препарата в комбинации с антагонистом гистамина, блокирующим H_1 -рецепторы, — хлорфенирамин. Исследования проводили с участием 24 больных мигренью и 20 больных с групповой головной болью. Было установлено, что эти лекарственные вещества неэффективны в профилактике головных болей [Anthony et al., 1978]. Исследователи сделали предположение о том, что внутриклеточный гистамин оказывает свои эффекты не через рецепторы,

и пришли к заключению, что гистамин остается патогенетически важным фактором в развитии головных болей сосудистого типа. Похоже, что эффекты гистамина, применяемого внутрь в форме гистамина и генерируемого при метаболизме гистидина, принятого внутрь, отличаются.

Sjaastad и Sjaastad (1977) считают, что роль гистамина в генезе сосудистых головных болей может быть достоверно установлена лишь с развитием методологии количественного определения высвобождения гистамина в условиях организма.

Действительно, требуются дальнейшие исследования для выяснения роли гистамина и гистидина в генезе головных болей сосудистого типа. Тем не менее имеет смысл знать содержание этих веществ в некоторых пищевых продуктах и напитках.

Гистамин в больших количествах содержится в некоторых алкогольных напитках. Белые вина содержат до 10 мг в литре, а в некоторых красных винах содержание до 20 мг в литре [Mayer et al., 1971].

Некоторые сорта сыра и другие продукты, в составе которых имеются протеолитические бактерии, содержат высокие количества гистамина.

Дрожжевые экстракты содержат большие количества как тирамина, так и гистамина. В некоторых овощных экстрактах, таких как «Мармит», содержание гистамина может достичь почти 3 мг/г [Blackwell et al., 1969]. Эти исследователи определили хроматографически содержание тирамина и гистамина в дрожжевых экстрактах и результаты анализа представлены в табл. 23. По-

Таблица 23

Фирменные дрожжевые экстракты	Тирамин HCL (мг/г)	Гистамин HCL (мг/г)
«Мармит» 1	1,64	2,83
«Мармит» 2	1,44	1,95
«Мармит» 3	1,09	0,98
«Мармит» без соли	0,19	1,66
Yex	0,51	1,34
Betit	0,42	0,27
Barmene	0,15	0,21
Yeastrel	0,10	0,26

скольку 5 г гистидина могут провоцировать развитие головной боли у лиц, не страдающих мигренью, то важно также знать пищевые продукты с высоким содержанием гистидина. Таблицы, представляющие состав пищевых продуктов [Paul, Southgate, 1978], свидетельствуют о том, что содержание гистидина в различных сырах варьирует от 93 мг/100 г в сливочном сыре до 1050 мг/100 г в сыре Пармезан. Камамбер, Чеддер, плавленый сыр и Стилтон содержат приблизительно 600 мг/100 г. Как белок

мяса, так и рыбы содержат значительные количества гистидина, которые колеблются обычно между 500 и 700 мг/100 г. Таким образом, в средней порции (113 г) мяса или рыбы может содержаться около 1 г гистидина. В жареной оленине содержание гистидина увеличивается до 1290 мг/100 г, в отбивных котлетах из нежирной свинины—до 1400 мг/100 г. В одном литре цельного молока содержится лишь 123 мг гистидина. В арахисе, с другой стороны, содержание гистидина довольно высокое, приблизительно 680 мг/100 г.

Хотя при использовании пищи, богатой белками, все-таки маловероятно, что человек получит дозу гистидина, достигающую 5 г, но важно иметь в виду, что она является дополнением к содержащемуся в этих продуктах гистамину. В одном литре красного вина содержится около 25 мг тирамина и до 10 мг БФЭА, а некоторые сыры содержат все сосудистоактивные амины, способные спровоцировать головную боль. Содержание сосудистоактивных веществ в пище, состоящей из мяса или рыбы, сыра и вина, благодаря кумулятивному эффекту может оказаться достаточным для провокации головных болей у чувствительных лиц.

Возможно, такие вещества могут быть причиной и групповых головных болей, которые, как полагают, являются вариантом мигрени. В период последовательных атак важно иметь в виду, что любые пищевые продукты, содержащие большие количества гистамина, гистидина и вазоактивных аминов, могут проявлять свои эффекты.

АЛКОГОЛЬ

Одни из наблюдавшихся нами больных с мигренью, обусловленной пищевыми факторами, считал, что алкоголь иногда может спровоцировать атаки мигрени. Нет сомнений в том, что в период групповых приступов болей алкоголь провоцирует головные боли.

Этанол является мощным вазодилататором. Алкогольные напитки содержат также несколько сосудистоактивных аминов, главными из которых являются тирамин, БФЭА и гистамин. Крепкие красные вина, такие как Чianti, видимо, обладают более сильным эффектом, сопровождающимся развитием головных болей, по сравнению с легкими винами. Важно также иметь в виду, что алкогольные напитки часто принимаются в сопровождении закусок из сыра и копченой рыбы, а поэтому количество сосудистоактивных аминов, потребляемых при подобных ситуациях, возрастает.

Mauser и Pause (1973) подвергли анализу 56 сортов шведских красных и белых вин. В некоторых красных винах содержание тирамина доходило до 36 мг и БФЭА до 3 мг/л. Содержание тирамина в некоторых белых винах было до 20 мг/л и до 2 мг БФЭА в литре. Содержание гистамина в некоторых сортах доходило до 15 мг в литре.

КОФЕ

Лица, страдающие мигренью, иногда отмечают связь между употреблением кофе и частотой и тяжестью атак мигрени [Selbach, 1973]. Избыточное потребление кофе может привести к другим многочисленным симптомам, таким как раздражительность, тремор, иногда мышечные подергивания и сердцебиения. Кофеин содержится не только в кофе, но и во многих других часто применяемых напитках, таких как чай и кока-кола. Бобы кофе содержат около 1—2% кофеина. В чае может содержаться до 4%, и небольшая чашка крепкого чая может содержать до 60 мг кофеина. Быстрорастворимый кофе содержит приблизительно 3—4% кофеина. Для сравнения следует заметить, что в качестве лекарственного средства кофеин используется в дозах 100—300 мг.

Кофеин является стимулятором и включен во многие таблетки, содержащие анальгетики. Полагают, что он повышает действие эрготамина; входит в лекарственные формы для лечения мигрени, например, в препарат кафергот.

При изучении влияния кофеина на экскрецию катехоламинов и содержание липидов плазмы [Froberg et al., 1969] было показано, что при использовании кофеина внутрь в дозе 225 мг у здоровых лиц повышается экскреция адреналина и норадреналина. При употреблении кофе, содержащего большую дозу кофеина (750 мг), также повышалась экскреция адреналина и норадреналина и несколько увеличивался уровень липидов плазмы. Авторы пришли к выводу, что кофе и кофеин являются веществами, активно повышающими тонус симпатoadреналовой системы и способными оказывать достаточно выраженное воздействие на уровень липидов плазмы. Эти данные могут иметь отношение к патофизиологии мигрени, так как приступы головных болей сопровождаются повышением метаболизма катехоламинов.

АЛЛЕРГИЯ

Слово аллергия фигурирует в названиях многочисленных статей по проблеме мигрени [Balyeat, Rinkel, 1934; Unger, Unger, 1952; Schwartz, 1952; Walker, 1963; Maxwell, 1965; Grand, 1979]. Однако данные, имеющиеся по этой проблеме, не позволяют предполагать аллергическую природу мигрени. Одним из главных аргументов, на которые ссылались при этом, был факт, что лица, страдающие мигренью, часто связывают появление атак с употреблением определенных видов пищевых продуктов, что едва ли можно считать достаточно веским аргументом аллергической природы патологии. Больные, которые имеют показатель, полностью отвечающий диагнозу аллергической патологии (см. глава 6), могут проследивать взаимосвязь между атаками мигрени и другими симптомами аллергии. Кроме того, трудно понять, не обращаясь к фактору аллергии, почему некоторые больные мигренью связы-

вают атаки мигрени с ингаляцией определенных веществ. К таким веществам могут относиться табачный дым, запахи красок, духов и домашняя пыль.

Существует несколько типов реакций повышенной чувствительности, и одна из них протекает с дегрануляцией тучных клеток и высвобождением сосудисто-активных аминов. Высвобождение сосудисто-активных аминов может объяснить связь между аллергией и мигренью, так как атаки мигрени сопровождаются повышением метаболизма сосудисто-активных аминов. В 1979 г. Grand пришел к выводу, что как иммунологические, так и неиммунологические механизмы могут принимать участие в патогенезе мигрени, провоцируемой пищевыми факторами. Хотя иммунологический механизм в развитии мигрени в прошлом был несколько преувеличен, но в настоящее время мало оснований отказываться от него полностью.

Аллергию можно определять как повышенную чувствительность к чужеродным веществам или антигенам, которые при определенных обстоятельствах могут стимулировать специфическую иммунологическую реакцию с продукцией антител. Антитела класса иммуноглобулинов E [IgE] специфически участвуют в аллергических реакциях немедленного типа.

Используя радиоаллергосорбентный тест (РАСТ) для идентификации специфических IgE на пищевые факторы, Monge с соавт. (1980) пришли к выводу, что пищевая аллергия имеет значение в развитии мигрени. Monge и коллеги исследовали множество пищевых продуктов, в том числе молоко, сыры, яйца, шоколад и зерновые. Однако данные, полученные ими, трудно оценить, так как нет достаточной информации о контрольных исследованиях и особенностях интерпретации результатов РАСТ.

У лиц, страдающих мигренью, были обнаружены и другие иммунологические отклонения. Система комплемента представляет собой систему серологически специфических протеинов, присутствующих в свежей, нормальной сыворотке, которые необходимы для гибели или лизиса клеточных антигенов в присутствии антител. В 1977 г. Lord с соавт. наблюдали активацию комплемента в период атаки мигрени и обнаружили значительное снижение C3 и C4 в периоды головных болей. Они пришли к выводу, что активация комплемента может объяснить многие явления, ранее отмеченные при мигрени. Lord и Duckworth (1978) расширили эти исследования, используя методику преципитации C1g, и выявили четкую корреляцию между наличием иммунных комплексов в сыворотке больных и развитием головных болей без продромальных признаков.

В 1980 г. Sovak с соавт. сообщили результаты исследований уровня ингибитора C1 у лиц, страдающих мигренью, и в контрольной группе. Они не обнаружили выраженной разницы и сделали вывод, что им не удалось идентифицировать иммунологический дефект в патофизиологических изменениях при мигрени. Аналогично Moore с соавт. (1980) не выявили снижения титра

комплемента и гипергаммаглобулинемии, а также признаков повышения уровня иммунных комплексов у больных в период атаки мигрени в сравнении с периодами отсутствия головных болей.

Behan с соавт. (1980) исследовали 40 больных, страдающих мигренью. Они исследовали систему комплемента C1g, C4, C3, C7 и фактор В, а также продукты превращения C3 и фактора В. Кроме того, определяли CH_{50} единиц и антикомплементарную активность. Патологических отклонений не было обнаружено ни у одного больного ни в период атаки, ни в период ремиссии. Результаты этих исследований не подтвердили роли активности системы комплемента при головных болях у лиц, страдающих мигренью.

Поскольку при мигрени допускается роль как иммунологических изменений, так и многофакторных наследственных изменений, O'Neil с соавт. (1979) исследовали, существует ли связь между HLA антигенами основного комплекса тканевой совместимости и мигренью. Их тесты не могли подтвердить такой связи.

Таким образом, очевидно, что для аллергических реакций не свойственно провоцировать атаки мигрени или головных болей другого типа, и мигрень аллергического генеза встречается не часто. Действительно, в настоящее время ясно, что провокация мигрени пищевыми факторами имеет другие объяснения.

МЕХАНИЗМ МИГРЕНИ

Почему некоторые пищевые продукты вызывают мигрень у отдельных лиц? Имеются данные о том, что даже у тех лиц, у которых четко прослеживается взаимосвязь наступления атак мигрени и употребления определенных пищевых продуктов, эти атаки, как правило, провоцируются не только пищевым фактором. Хотя имеются отдельные больные, у которых определенные продукты, например шоколад, часто провоцируют головную боль, однако у большинства больных происходит кумуляция провоцирующих мигрень эффектов.

Наиболее частым провоцирующим мигрень условием является стресс. В данном случае в качестве стрессорных факторов могут быть такие состояния, как ярость, возбуждение, переутомление, физическое перенапряжение. Провоцирующими факторами могут быть гормональные изменения и гипогликемия. Общим у всех провоцирующих факторов является то, что все они ведут к изменениям метаболизма сосудисто-активных аминов. В 1961 г. Sicuteri с соавт. впервые сообщили о повышении экскреции ванилманделиновой кислоты (ВМК) в период атаки мигрени. Экскреция ВМК, по крайней мере частично, отражает метаболизм катехоламинов в организме. В 1961 г. Sicuteri сообщил о повышении экскреции 5-гидроксииндолуксусной кислоты в период приступа мигрени. Это служит отражением повышенного метаболизма 5-гидрокситриптамина (5НТ) в организме. Уровень 5НТ

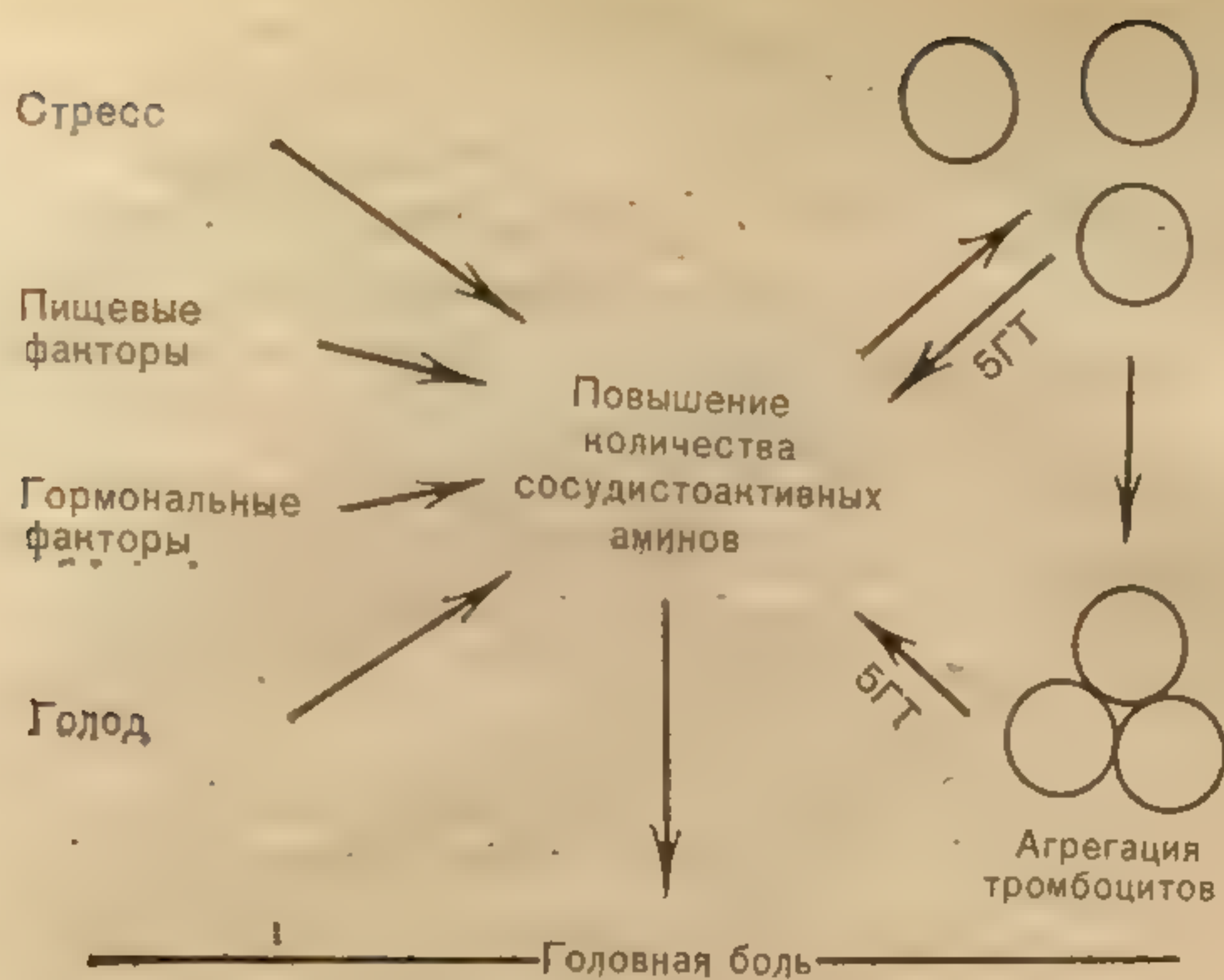


Рис. 16. Сосудоактивные амины и мигрень.

в плазме повышается в начале приступа мигрени и снижается в процессе ее развития [Curran et al., 1965; Anthony et al., 1967].

Весь 5НТ, содержащийся в крови, находится в тромбоцитах. Fozard (1981) сопоставил результаты девяти исследований и вычислил, что в течение атаки мигрени среднее общее содержание тромбоцитарного 5НТ снижается на 36%.

Не только 5НТ, но и все сосудисто-активные моноамины, присутствующие в пищевых продуктах, такие как тирамин и БФЭА, в организме разрушаются с помощью фермента МАО. В период атаки появляется дефицит тромбоцитарной МАО [Sandler et al., 1970; Glover et al., 1977].

В 1971 г. впервые появилось сообщение Hilton и Cumings о повышенной агрегации тромбоцитов у больных, страдающих мигренью. Поскольку многие сдвиги, выявленные при мигрени, связаны с изменениями функциональных свойств тромбоцитов, то возникло предположение о том, что мигрень является патологией, обусловленной нарушениями в системе крови и в первую очередь патологией тромбоцитарной функции [Hanington, 1978]. Таким образом, развитие атаки мигрени схематически можно представить, как показано на рис. 16.

Симптомы, которые наблюдаются в продромальный период при классической мигрени, очень сходны с таковыми при кратковременных приступах ишемии. Они могут быть следствием ишемии мозга в результате вазоконстрикции с временной блокадой или без блокады мелких сосудов пластинчатыми агрегатами. У лиц, страдающих мигренью, в любой период исследования обнаруживаются спонтанная агрегация и адгезия тромбоцитов [Deshmukh, Meyer, 1977; Hanington et al., 1981].

В период атаки мигрени происходят изменения размеров кровеносных сосудов мозга. Церебральный кровоток очень чувстви-

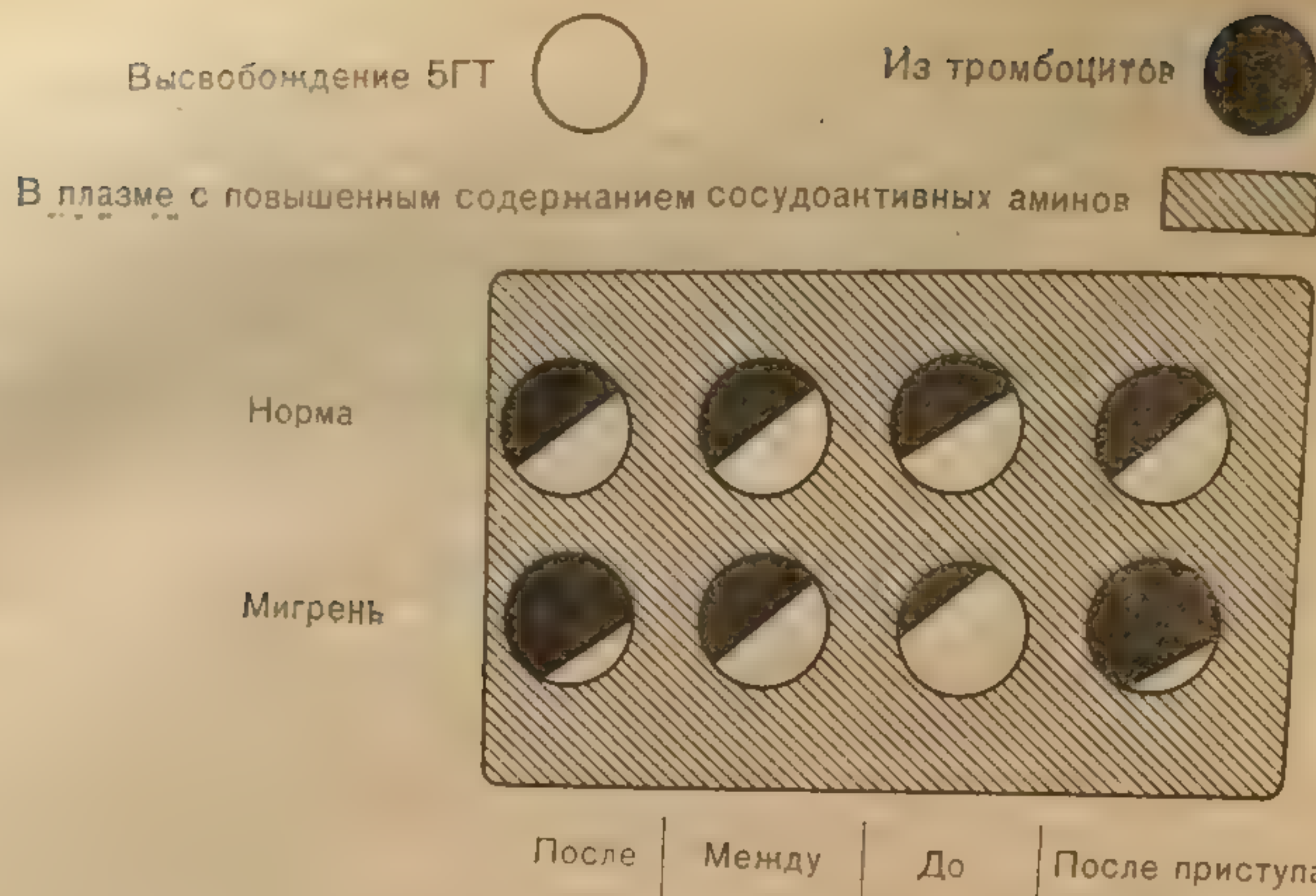


Рис. 17. Высвобождение 5-гидрокситриптамина из тромбоцитов (5ГТ) в связи с приступами мигрени.

телен к влиянию 5НТ. Имеет очень большое значение то, что тромбоциты больных, страдающих мигренью, имеют выраженные отклонения в процессе высвобождения 5НТ и эти отличия тесно связаны с периодом атаки мигрени [Hanington et al., 1981].

Хотя в период атаки общая концентрация пластиночного 5НТ снижается приблизительно на 36%, но к концу атаки мигрени концентрация тромбоцитарного 5НТ возвращается к нормальному уровню и не отличается от показателей тромбоцитов контрольной группы. Однако в период атаки мигрени из тромбоцитов высвобождается достоверно иное количество 5НТ по сравнению с внеприступным периодом. Так, сразу же после приступа и по крайней мере в течение последующих трех дней из тромбоцитов высвобождается небольшое количество 5НТ. Затем медленно, но неуклонно количество высвобождаемого 5НТ нарастает и становится достоверно выше в середине межприступного промежутка времени. С началом атаки мигрени из тромбоцитов высвобождается значительно больше 5НТ. Затем весь этот цикл повторяется снова, как показано на рис. 17.

Таким образом, атака мигрени начинается при сочетании двух моментов, а именно при значительном нарастании сосудистоактивных аминов в плазме и при появлении у тромбоцитов больного мигренью способности высвобождать достоверно больше 5НТ.

Хотя роль 5НТ очень важна, но он не является единственным веществом, высвобождающимся из тромбоцитов в период атаки мигрени. В процесс вовлечены другие биологически активные агенты, такие как аденозинтрифосфат, аденозиндифосфат, простагландины и кинины. Очень вероятно, что все они принимают участие в сложных сосудистых и биохимических изменениях, происходящих во время атаки головных болей.

Очевидно, мигрень является следствием первичных изменений функции тромбоцитов. Это объясняет и частоту мигрени у родственников, поскольку функциональные свойства тромбоцитов обусловлены генетическими факторами. С этих позиций объяснимы и эффекты стероидных гормонов на частоту приступов мигрени, так как они влияют на функциональные свойства тромбоцитов и, в частности, на рецепторы тромбоцитов, реагирующие на 5НТ [Somerwille, 1972; Peters et al., 1979]. В 1982 г. Hanington с соавт. обнаружили, что при использовании оральных контрацептивных средств изменяются функциональные свойства тромбоцитов и становятся такими же, как у больных, страдающих мигренью и не принимающих контрацептивных препаратов. Можно понять, почему мигрень впервые была отмечена как нарушение, развивающееся у больных с патологией тромбоцитов, например, при тромбоцитопенической пурпуре. У таких больных атаки мигрени развивались на фоне внезапного резкого падения количества тромбоцитов и соответствовали периоду внезапного высвобождения 5НТ [Damasio, Beck, 1978]. Мы наблюдали больную, страдающую мигренью, у которой головные боли учащались и становились более интенсивными по мере развития у нее тяжелой тромбоцитемии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Не существует сомнений в том, что определенные продукты питания могут провоцировать атаки мигрени у некоторых чувствительных лиц. Когда в специализированных отделениях опрашивают больных о наличии провоцирующих факторов, приблизительно один из трех указывает определенные пищевые продукты, провоцирующие атаки. Однако заявления о решающей роли пищевых факторов в течении мигрени следует расценивать с большей осторожностью [Dalton, 1975; Grand, 1979]. Когда происходит обследование каждого больного, важно не наводить его на мысль о том, что пищевые факторы имеют значение в развитии атак мигрени. Со времени первых сообщений об исследованиях с тирамином, проводившихся до 1967 г., появилось множество публикаций о взаимосвязи между употреблением шоколада и подобных продуктов и развитием мигрени, и в настоящее время нелегко дать беспристрастную оценку состояния проблемы в Англии. Общепризнано, что около 30% больных мигренью реагируют, хотя бы временно, на плацеботерапию. Стресс является основным фактором, провоцирующим атаки мигрени, и большинству больных помогают психологические факторы, снимающие напряжение.

Клинически можно наблюдать кумулятивный эффект различных провоцирующих мигрень факторов. Так, у страдающего мигренью лица вероятность появления атаки выше, если усталость и возбуждение сочетаются с употреблением шоколада вместо обе-

да, по сравнению с ситуацией, где имеется лишь один из указанных факторов. И при этом атака мигрени не является неизбежной. При проведении исследований с тирамином скоро стало ясно, что тирамин не имеет смысла назначать в течение трех дней после атаки мигрени, так как спровоцировать атаку практически невозможно. В настоящее время причина этого рефрактерного периода стала объяснимой, так как установлено, что у больных с мигренью тромбоциты обладают циклической способностью к высвобождению 5HT [Hanington et al., 1981].

Самым главным в лечении мигрени является то, что каждый больной должен и обследоваться, и лечиться индивидуально. Для этой патологии не существует универсальных терапевтических мер. Подробный анализ истории заболевания, выявление вероятных провоцирующих факторов должны завершаться тщательным обследованием больного. Такие факторы, как гипертония, могут усиливать тяжесть атак головных болей.

Пациенту следует объяснить причину, почему происходят атаки мигрени, необходимо отвести достаточное время для беседы, особенно при первом обращении. Все факторы, провоцирующие мигрень, следует проанализировать по очереди. В этой связи следует иметь в виду такие, как контрацептивы, применяемые внутрь. Даже у тех больных, которые не связывают приступы мигрени с пищевыми факторами, имеет смысл провести наблюдение в течение 6 нед, в период которых больной должен исключить пищевые продукты, часто провоцирующие атаки, такие как сыр, шоколад, алкоголь и цитрусовые фрукты. В зависимости от полученных результатов ситуацию вновь анализируют.

В тех случаях, когда больные отмечают кумулятивные эффекты факторов, провоцирующих мигрень, они могут корригировать ситуацию в значительной мере. Что касается диеты, может быть оправдано исключение шоколада, сыра, а также алкогольных напитков из употребления, более жесткие меры, как правило, не являются необходимостью. У женщины, которая часто имеет атаки мигрени в начале менструального цикла, может дать положительный эффект исключение из употребления шоколада, сыра, а также спиртных напитков за 5 дней до начала периода.

На первых этапах лечения полезно, если больной ведет учет атак мигрени и отмечает вероятные провоцирующие факторы. Постепенно воссоздается картина, на фоне которой определяется длительная программа терапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Anthony M., Lance J. W. Histamine and serotonin in cluster headache. — Arch. Neurol., 1971, 25, 225—231.
Anthony M., Hinterberg H., Lance J. W. Plasma serotonin in migraine and stress. — Arch. Neurol., 1967, 16, 544—552.
Anthony M., Lord G. D. A., Lance J. W. Controlled trials of cimetidine in migraine and cluster headache. — Headache, 1978, 18, 261—264.

- Balyeat R. M., Rinkel H. J.* Further studies in allergic migraine. — *Ann. Int. Med.*, 1931, 5, 713.
- Behan W. M. H., Behan P. O., Durward W. F.* Complement studies in migraine. — *Headache*, 1980, 21, 55—57.
- Bethune H. C., Burrell R. H., Culpan R. H.* Headache associated with monoamine oxidase inhibitors. — *Lancet*, 1963, 2, 1233.
- Blackwell B.* Hypertensive crisis due to monoamine oxidase inhibitors. — *Lancet*, 1963, 2, 849—851.
- Blackwell B., Mabbitt L. A.* The tyramine content of cheese and its relationship to the hypertensive crisis after monoamine oxidase inhibition. — *Lancet*, 1965, 1, 938—940.
- Blackwell B., Marley E.* Interactions between cheese and monoamine oxidase inhibitors in rats and cats. — *Lancet*, 1964, 1, 530—531.
- Blackwell B., Marley E.* Interactions of cheese and of its constituents with monoamine oxidase inhibitors. — *Br. J. Pharmacol.*, 1966, 26, 120—241.
- Blackwell B., Marley E., Price J., Taylor D.* Hypertensive interactions between monoamine oxidase inhibitors and foodstuffs. — *Br. J. Psychiatry*, 1967, 113, 349—365.
- Blackwell B., Marbitt L. A., Marley E.* Histamine and tyramine content of yeast products. — *J. Food. Sci.*, 1969, 34, 47—51.
- Bonnett G. F., Nepveux P.* Les migraines tyraminiques. — *Sem. Hôp. Paris*, 1971, 47, 2441—2445.
- Colldahl H.* Allergy and certain diseases in relation to the digestive tract. — *Acta Allergol. (Kbh)*, 1965, 20, 84.
- Curran D. A., Hinterberger H., Lance J. W.* Total plasma serotonin, 5-hydroxyindole acetic acid and p-hydroxy-m-methoxymandelic acid excretion in normal and migranous subjects. — *Brain*, 1965, 88, 997—1010.
- Dalton Katharina.* Food intake prior to a migraine attack—study of 2213 spontaneous attacks. — *Headach*, 1975, 15 (3), 188—193.
- Damasio H., Beck D.* Migraine, thrombocytopenia and serotonin metabolism. — *Lancet*, 1978, 1, 240—242.
- Deshmukh S. B., Meyer J. S.* Cyclic changes in platelet dynamics and the pathogenesis and prophylaxis of migraine. — *Headache*, 1977, 17, 101—108.
- Evans C. S., Bell E. A., Stewart Johnson E.* N-Methyltyramine. A biologically active amine in acacia seeds. — *Phytochemistry*, 1979, 18, 2022—2023.
- Fothergill John.* Medical Observations and Enquiries, 1784, 6, 103—137.
- Fozard J. R.* Serotonin, migraine and platelets. *Progress in Pharmacology*, Vol. 4. *Drug and Platelets* (eds P. A. Van Zweiten and E. Schonbaum). Gustav Fischer, Verlag, Stuttgart, 1981.
- Froeberg L., Carlson L. A., Karlsson C. G., Levi L., Seeman K.* Effects of coffee on catecholamine excretion and plasma lipids. — In: *Coffein und andere Methylxanthine* (eds F. Heim and H. P. Ammon). Schattauerverlag, Stuttgart, New York, 1969, 65—73.
- Ghose K., Coppen A., Carroll D.* Intravenous tyramine response in migraine before and during treatment with indoramin. — *Br. Med. J.*, 1977, 1, 1191—1193.
- Glover V., Sandler M., Grant E., Rose F. C., Orton D., Wilkinson M., Stevens D.* Transitory decrease in platelet monoamine oxidase activity during migraine attacks. — *Lancet*, 1977, 1, 391—393.
- Granerus G.* Effects of oral histamine, nistidine and diet on urinary excretion of histamine, methylhistamine and 1-methyl-4-imidazole acetic acid in man. — *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 1968, 22 (suppl. 104), 49—58.
- Grant E. C. G.* Food allergies and migraine. — *Lancet*, 1979, 1, 966—968.
- Hanington Edda.* Preliminary report on tyramine headache. — *Br. Med. J.*, 1967, 2, 550—551.
- Hanington Edda.* Migraine. — *Trans. Med. Soc. London*, 1970, 87, 32—39.
- Hanington Edda.* Migraine: a blood disorder? — *Lancet*, 1978, 2, 501—503.
- Hanington Edda, Harper A. M.* The role of tyramine in the aetiology of migraine and related studies of the cerebral and extracranial circulations. — *Headache*, 1968, 8, 84—97.

- Hanington E., Horn M., Wilkinson M. Further observations on the effects of tyramine. — In: Background to Migraine, 3rd Migraine Symposium (ed. A. L. Cochrane). Heinemann Medical, London, 1970, 113—119.
- Hanington Edda, Jones R. J., Amess J. A. L., Wachowicz B. Migraine—a platelet disorder. — *Lancet*, 1981, 2, 721—723.
- Hanington E., Jones R. J., Amess J. A. L. Platelet aggregation in response to SHT in migraine patients taking oral contraceptives. — *Lancet*, 1982, 1, 967—968.
- Henderson W. R., Raskin N. H. "Hot dog" headache: individual susceptibility to nitrite. — *Lancet*, 1972, 2, 1162—1163.
- Hilton B. P., Cumings J. N. An assessment of platelet aggregation induced by 5-hydroxytryptamine. — *J. Clin. Pathol.*, 1971, 24, 250—258.
- Horton B. T., McClean A. R., Craig W. M. A. A new syndrome of vascular headache, results of treatment with histamine: preliminary report. — *May Clin. Proc.*, 1939, 14, 257—260.
- Howitz D., Lovenberg W., Engelmann K., Sjoerdsma A. Monoamine oxidase inhibitors, tyramine and cheese. — *J. Am. Med. Assoc.*, 1964, 188, 1108.
- Kallos P., Kallos-Deffner L. Allergy and migraine. — *Int. Arch. Allergy*, 1955, 7, 367.
- Kudrow Lee. Cluster Headache: mechanisms and management. Oxford University Press, Oxford, 1980, 37.
- Littlewood J., Glover V., Sandler M. Platelet phenolsulphtransferase deficiency in dietary migraine. — *Lancet*, 1982, 1, 983—986.
- Living Edward. On Megrin, Sick-Headache and some Allied Disorders. J. and A. Churchill, London, 1873.
- Lord G. D. A., Duckworth J. W. Complement and immune complex studies in migraine. — *Headache*, 1978, 18, 255—260.
- Lord G. D. A., Duckworth J. W., Charlesworth J. A. Complement activation in migraine. — *Lancet*, 1977, 1, 781—782.
- Maxwell H. Migraine and allergy. — *Practitioner*, 1965, 1, 781—782.
- Mayer K., Pause G. Nicht fluechtige biogene Amine in Wein. — *Travaux de Chimie Alimentaire et d'Hygiene*, 1973, 64, 171—179.
- Mayer K., Pause G., Vetsch U. Histaminbildung während der Weindereitigung. — *Travaux de Chimie alimentaire et d'Hygiene*, 1971, 62(4), 397—406.
- Monro J., Carini C., Brostoff J., Zilkha K. Food Allergy in migraine. — *Lancet*, 1980, 2, 1—4.
- Moore T. L., Ryan R. E., Pohl D. A., Roodman S. T., Ryan R. E. Jr. Immunoglobulin, complement and immune complex levels during a migraine attack. — *Headache*, 1980, 20, 9—12.
- O'Neill B. P., Kapur J. J., Good A. E. H. L. A. antigens in migraine. — *Headache*, 1979, 19, 71—73.
- Paul A. A., Southgate D. A. T. McCance and Widdowson's. — *The Composition of Foods*, HMSO, London. Elsevier/North Holland Biomedical Press, Amsterdam, 1978.
- Peters J. R., Martin E. J., Grahame-Smith D. G. Effects of oral contraceptives on platelet noradrenaline and 5-hydroxytryptamine receptors and aggregation. — *Lancet*, 1979, 2, 933—936.
- Raskin N. H., Knittle S. C. Ice cream headache and orthostatic symptoms in patients with migraine. — *Headache*, 1976, 16, 222—225.
- Ryan R. E. A clinical study of tyramine as an etiological factor migraine. — *Headache*, 1974, 14, 43—48.
- Sandler M., Youdim M. B. H., Southgate J., Hanington E. The role of tyramine in migraine: some possible biochemical mechanisms. — In: Background to Migraine—3rd Migraine Symposium (ed. A. L. Cochrane). Heinemann Medical, London, 1970, 103—112.
- Sandler M., Youdim M. B., Hanington E. A phenylethylamine oxidising defects in migraine. — *Nature*, 1974, 250, 335—337.
- Schaumberg H. H., Back R., Gerstl R., Mashman J. H. Monosodium L-glutamate: its pharmacology and role in the Chinese restaurant syndrome. — *Science*, 1969, 163, 826—828.
- Schwartz M. Is migraine an allergic disease? — *J. Allergy*, 1952, 23, 426.

- Schweitzer J. W., Friedhoff A. J., Schwartz R. Chocolate, betaphenylethylamine and migraine re-examined. — *Nature*, 1975, 256—257.
- Selbach H. Coffein, Kaffee, Kopfschmerz und Migraene. — *Med. Klin.*, 1973, 68, 642—648.
- Sen N. P. Analyses and significance of tyramine in foods. — *Food Sci.*, 1969, 34, 22.
- Sever P. S. False transmitters and migraine. — *Lancet*, 1979, 1, 333.
- Sicuteri F., Testi A., Anselmi B. Biochemical investigations in headache: increase in the hydroxyindole acid excretion during migraine attacks. — *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.*, 1961, 19, 55—58.
- Sjaastad O., Sjaastad O. V. Urinary histamine excretion in migraine and cluster headache. — *J. Neurol.*, 1977, 216, 91—104.
- Smith I., Kellow A. K., Hanington E. A clinical and biochemical correlation between tyramine and migraine headache. — *Headache*, 1970, 10, 43—52.
- Somerville B. W. The influence of progesterone and oestradiol upon migraine. — *Headache*, 1972, 12, 93—102.
- Southgate J., Grant E. C. G., Pollard W., Pryse J., Sandler M. Cyclical variations in endometrial monoamine oxidase. Correlation of histochemical and quantitative biochemical assays. — *Biochem. Pharmacol.*, 1968, 17, 721.
- Sovak M., Kunzel M., Dalessio D. J., Lang J. H. C-1 Inhibitor levels in migraine and normal. — *Headache*, 1980, 20, 132—133.
- Thompson R. H. S., Tickner A. Observations on the monoamine oxidase activity of placenta and uterus. — *Biochem. J.*, 1949, 45, 125.
- Thompson R. H. S., Tickner A. The occurrence and distribution of monoamine oxidase in blood vessels. — *J. Physiol.*, 1951, 115, 34.
- Udenfried S., Lovenberg W., Sjoerdsma A. Physiologically active amines in common fruits and vegetables. — *Arch. Biochem.*, 1959, 85, 487.
- Unger A. H., Unger L. Migraine is an allergic disease. — *J. Allergy*, 1952, 23, 429.
- Walkker Vera B. Allergy in migraine. — *J. Coll. Gen. Pract.*, 1963, 6 (suppl. N 4), 21.

ЦЕЛИАКИЯ, ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА И НЕПЕРЕНОСИМОСТЬ К ПИЩЕВЫМ ПРОДУКТАМ

В. Т. Кук, Г. К. Т. Холмс (W. T. Cooke *, G. K. T. Holmes **)

Установлено, что протени из пшеницы, который является составной частью распространенного продукта питания — хлеба, может стать причиной заболевания у определенных лиц [Dicke, 1950] и возникновения гистологических нарушений в слизистой кишечника. Это открытие послужило основой для нового подхода в решении многих медицинских проблем и стало мощным стимулом в научных исследованиях патологии кишечника и питания. В настоящее время проблема рассматривается значительно шире, чем просто роль глютена при целиакии.

ЦЕЛИАКИЯ (ГЛЮТЕНОВАЯ ЭНТЕРОПАТИЯ)

История

В классическом описании целиакии Samuel Gee указывал, что мучнистые продукты могут использоваться только ограничено: пищевые продукты с высоким содержанием крахмала, рис, саго и мука из зерновых не подходят для питания, при этом было сделано заключение: «если больного вообще можно лечить, то таким лечением должна быть диета» [Gee, 1888]. В 1914 г. Roynnton с соавт. отметили, что если в питание ребенка с целиакией, которого они наблюдали, вводили хлеб и масло, то неизменно развивалось обострение заболевания. В 1918 г. в своих лекциях Still заявлял, что одним из крахмалистых продуктов, особенно часто провоцирующим тяжелые симптомы, является хлеб. Американский исследователь Howland (1921) писал, что из всех пищевых факторов больше всего следует избегать углеводов, и делал вывод, что хлеб, каши и картофель должны использоваться менее других продуктов питания. Parsons (1932) пришел к заключению, что целиакия не встречается у детей на грудном вскармливании. В 1947 г. Anderson предположил, что отрицательное влияние на всасывание жиров оказывают как злаковые, так и крахмал, а в 1949 г. Sheldon подчеркнул, что при исключении из питания продуктов из муки снижалась стеаторея.

* Honorary Consultant Physician and Gastroenterologist. The General Hospital, Birmingham.

** Consultant Physician Gastroenterologist, Nottingham.

В 1950 г. Dicke указал, что решение проблемы этой патологии очень близко. В период второй мировой войны, вопреки ожиданиям, с ухудшением качества мучнистых продуктов дети с целиакией чувствовали себя гораздо лучше. Dicke доказал, что при исключении из питания пшеничной и ржаной муки симптомы и проявления целиакии исчезали. В дальнейшем в серии классических экспериментов [Van de Kamer et al., 1953] было продемонстрировано, что глютен и, в частности, один из его компонентов — глиадин являются токсическими факторами пшеницы. Авторы этой работы рекомендовали исключить из питания больных пшеничные продукты, ячменные, овсяные и ржаные.

Исследования последних тридцати лет были направлены на выделение специфического компонента из пшеницы, который являлся токсическим фактором для больных с целиакией. Глютен, который выделяют с помощью различных методов разложения, является смесью аминокислот, гликопептидов, кислых пептидов, диглициризуемых и недиглициризуемых пептидов и ферментов с различными свойствами, которые определяются и основной белковой цепью, и присоединенными боковыми цепями небелковых конъюгатов, а поэтому разных по химическим и физико-химическим свойствам. Возможно поэтому и не удивительно, что идентификация его пока не осуществлена. Тем не менее накоплено большое количество информации о клиническом течении, иммунологическом состоянии и конституциональных особенностях, присущих больным, страдающим этой патологией, но вопросов возникло еще больше, чем получено ответов.

Определение

Определение заболевания необходимо для анализа и оценки клинических данных и результатов исследований, периодически, по мере появления новых сведений, возникает необходимость пересмотреть определение этой патологии. Признаки, позволяющие диагностировать целиакию, или глютеную энтеропатию, концентрируются вокруг изменений слизистой тощей кишки, которые возникают при использовании в пищу глютена и исчезают при исключении его из питания в сочетании с сопровождающими эти изменения клиническими проявлениями. В большинстве случаев диагноз поставить практически сравнительно несложно, он основывается на типичных изменениях слизистой тощей кишки, наблюдаемых при биопсии, а также на улучшении клинических показателей при исключении из пищевого рациона глютена. Однако остается определенная группа больных, у которых диагноз поставить нелегко, и по мере расширения наших представлений о патологии тонкого кишечника определение патологии, пожалуй, станет еще труднее. Большинство специалистов считают критерием утолщения эпителия при биопсии слизистой тощей кишки, а другие ориентируются на наличие каких бы то ни было отклонений в морфологии слизистой. Логично предполагать, что, если

исключение глютена может вести к превращению слизистой в нормальное состояние, тогда весь спектр изменений от относительно нормальной слизистой до ее утолщения можно наблюдать при биопсии у больных с целиакией, пребывающих на обычной диете. Есть основания полагать, что это действительно так. Так, у больных с герпетиформным дерматитом и относительно нормальной слизистой тощей кишки при употреблении глютена слизистая может утолщаться, о чем свидетельствует картина биопсии [Weinstein, 1974]. У детей с морфологически нормальной слизистой тонкого кишечника при использовании в пищу продуктов, содержащих глютен, наблюдали развитие картины утолщения эпителия при биопсии слизистой [Egan-Mitchell et al., 1981]. Кроме того, у родственников больных целиакией чаще наблюдают небольшие изменения в слизистой кишечника и избыточное содержание HLA B8 антигенов [Stokes et al., 1976], а также антиретиккулярных антител класса IgA [Mallas et al., 1977]; более того, у них могут развиваться патологические изменения слизистой при повышении потребления глютена [Doherty, Barry, 1981]. Существуют сложности при интерпретации результатов экспозиции к глютену. Могут наступить клинические проявления улучшения состояния без улучшения картины морфологии слизистой, и, напротив, клинических признаков улучшения может быть немного или они могут вовсе отсутствовать при морфологически вполне удовлетворительном восстановлении [Cooke, Holmes, 1977]. Процесс восстановления морфологии слизистой может происходить в течение нескольких месяцев или даже лет [McNicholl et al., 1979], хотя у большинства больных изменения наступают в течение нескольких недель. Несомненно, для реакции больного на глютен имеет значение возраст, иммунологический статус, состояние эндокринной системы и генетическая конституция. Обострение состояния при экспозиции к глютену свидетельствует только о наличии целиакии, тогда как отсутствие реакции на глютен еще не исключает этого заболевания. В заключение следует заметить: почти все больные с глютеновой энтеропатией гистологически имеют утолщение слизистой при биопсии и большинство из них клинически чувствуют себя лучше при исключении из пищи глютена. Отклонения от этих обобщений продолжают выявляться и дают основания для их связывания с целиакией. Поэтому в настоящее время невозможно дать исчерпывающего определения этой патологии.

Частота патологии в зависимости от пола и возраста

Принято считать, что целиакия чаще встречается у женщин, чем у мужчин. Анализ 18 серий исследований при общем количестве больных 2600 человек показал, что соотношение женщин и мужчин составляет 1,26 к 1,0. Возраст развития симптомов патологии мало отличается от возраста обращения или постановки диагноза. Наша самая старшая из больных обратилась в возрасте 84 лет,

хотя симптомы патологии отмечала более 20 лет. В настоящее время в 90 лет она является знатоком приготовления блюд, не содержащих глютена. Существуют определенные периоды жизни, когда патология проявляется чаще. Одним из них, без сомнения, является период, когда в пищу ребенка начинают вводить продукты, содержащие глютен, а поэтому большинство случаев глютеновой энтеропатии диагностируется до двух лет [McNeish, Anderson, 1947]. Считают, что у женщин частота энтеропатии возрастает на четвертом десятилетии, а у мужчин на шестом и седьмом десятилетиях жизни [Swinson, Levi, 1980]. Повышение числа больных целиакией в 1950—1960-е годы относят за счет практики очень раннего использования в пищу продуктов из зерновых, иногда на 4—6 нед жизни ребенка, а с 1974 г. частота этой патологии снизилась в связи с пересмотром этой установки в питании младенцев и рекомендацией применения в пищу зерновых не ранее 6-месячного возраста.

Этнические отличия

Заболевание целиакия считается патологией, встречающейся главным образом в Западной Европе, которая обусловлена употреблением в пищу зерновых. Частота заболевания, видимо, выше, чем полагают в настоящее время. Так, в Англии и Шотландии частота заболевания составляет 1 на 1100 и 1 на 4000 соответственно [Carter et al., 1959; Davidson, Fountain, 1950]. В Ирландии частота выше — 1 случай на 303 человека [Mylotte et al., 1973]. Частота в Швеции, Швейцарии, Норвегии и Франции сходна с частотой в Англии. В Австрии частота ближе к данным по Ирландии. Известны случаи заболевания в Бразилии, Аргентине, Южной Африке и в Австралии, хотя, вероятно, они относятся к больным — выходцам из Европы. Тем не менее заболевание было диагностировано у индейцев, кубинцев, мексиканцев, арабов и арабских негров. Разгадка этих наблюдений лежит в том, что целиакия в Индии регистрируется только среди населения тех групп, проживающих в Бенгалии и Пенджабе и употребляющих в пищу пшеничные продукты; но это заболевание отсутствует в южных штатах Индии, где в пищу используются продукты из риса [Misra et al., 1966; Walia et al., 1966]. Отнести частоту целиакии только за счет особенностей питания трудно, так как частота диагностики целиакии в США гораздо ниже, чем в Западной Европе. При этом население этой страны состоит из многочисленных этнических групп — выходцев из Европы, и страна является основным производителем злаковых в мире, и, более того, частота целиакии среди близких родственников американцев, проживающих в Европе, сходна с приведенными данными [MacDonald et al., 1965]. Однако в настоящее время достоверных статистических данных по частоте патологии в США нет, а поэтому невозможно дать оценку клинических наблюдений полностью. Существует предположение, что данное явление может быть следст-

внем того, что в сортах пшеницы, произрастающей в США, меньше токсических компонентов [Ciclitira et al., 1980; Kasarda et al., 1976]. Совершенствование методов диагностики и обследования больных в будущем позволит дать более убедительное объяснение.

Природа токсического фактора

Пшеничная мука состоит на 70—75% из крахмала, содержит 7—15% белков, 1—2% липидов, 14% воды и небольшое количество других веществ, таких как соли и нуклеиновые кислоты [Ewart, 1970]. Приблизительно 90% пшеничного протеина составляет глютен, который представляет собой группу гетерогенных протеинов, которые пока полностью не исследованы. При обработке 70% спиртом растворимая фракция глиадины выделяется и остается нерастворимая фракция глютенина, которая придает вязкость и эластичность тесту. Фракция глиадины в свою очередь является сложным комплексом с высоким содержанием глутамина и пролина. При исследовании глиадины из одного сорта пшеницы с помощью электрофореза его можно разделить условно на четыре фракции — α , β , γ и ω глиадины, — и в этих фракциях обнаружено более 40 различных компонентов. Молекулярная масса глиадинов варьирует от 30 000 до 50 000, но изолировать отдельные компоненты для исследования чрезвычайно трудно. Существует предположение о том, что токсичность глиадинов обусловлена боковой углеводной цепью [Phelan et al., 1977]. Из кислой, растворимой в спирте фракции глютена был экстрагирован белок с очень высоким содержанием пролина и сравнительно невысоким содержанием глутамина и глутаминовой кислоты. Полагают, что он может действовать, как лектин, реагируя с дефектными, генетически предопределенными гликозильными цепями в протеинах слизистой кишечника [Douglas, 1976; Weiser, Douglas, 1976]. Пептиды, аналогичные выделенным из глютена, были изолированы также из тканей мозга, что может быть связано с теми изменениями в психической сфере, которые характерны для целиакии [Zioudrou et al., 1979]. Мука, полученная не из пшеницы, а из других злаковых, тоже содержит токсический компонент. Токсичность муки из ржи сходна с токсичностью пшеничной муки, а из ячменя и овса мука менее токсична. Из овса выделяется в шесть раз меньше глиадины, чем из пшеницы. Маис и рис, по-видимому, не содержат токсических факторов. Среднее суточное потребление глютена взрослым англичанином по подсчетам около 7 г. По данным исследований, в одном толстом куске хлеба, как белого, так и хлеба из недрозеянной муки, содержится приблизительно 1 г глютена. Однако существуют большие расхождения мнений и о содержании глютена в отдельных пищевых продуктах, и о диете больных. Мука, лишенная глютена, состоит главным образом из пшеничного крахмала, который остается после устранения глютена в процессе его вымывания. Такой пшенич-

ный крахмал не должен содержать более 0,5% протеина, чтобы он был нетоксичным для больных с целиакией. К сожалению, при промышленном производстве содержание протеина может быть выше, а продукт тем не менее называется крахмалом, и хотя он обозначается как лишенный глютена, но может оказаться токсичным для больных с глютеновой энтеропатией. Другими источниками скрытого глютена могут быть имеющие определенное строение белки из овощей, а также клейковина злаковых, которые могут как содержать, так и не содержать глютена.

Клинические проявления

С тех пор как Gee (1888) дал классическое описание заболевания, многочисленные работы по изучению целиакии были сконцентрированы на выявлении основных проявлений патологии. До сего времени встречаются тяжелые клинические варианты заболевания, но многие больные почти не имеют симптомов, а некоторые предъявляют совсем неспецифичные жалобы. У таких больных диагноз можно поставить только в результате самой тщательной оценки значимости тех небольших отклонений, которые могут быть обнаружены при гематологических и биохимических исследованиях. Эти относительно бессимптомные больные тем не менее находятся в ситуации риска появления и развития тяжелых осложнений целиакии.

Симптомы патологии можно делить на вызванные непосредственно влиянием глютена и на симптомы, обусловленные повреждением слизистой тонкого кишечника. Очевидно, некоторые из них являются следствием обоих патофизиологических причин.

Симптомы, вероятно, обусловленные непосредственно влиянием глютена

Симптомы, обусловленные непосредственно влиянием глютена, быстро распознаются у детей при вскармливании с использованием зерновых пищевых продуктов, а также у лиц более старшего возраста, которые получали пищу, лишенную глютена, и которые затем использовали в пищу продукт, содержащий глютен. Так, у младенцев основными проявлениями являются анорексия, замедление развития, неукротимая рвота без напряжения, боли в животе, которые могут имитировать картину кишечной непроходимости, вздутие живота и диарея. У взрослых самочувствие после погрешности в питании может нарушаться на несколько часов или на несколько недель. У большинства больных проявляются или наиболее характерные симптомы: тошнота, анорексия, чувство распирания в животе и периодические поносы. У некоторых больных клинических проявлений заболевания не наблюдается, несмотря на то что через несколько недель или месяцев после введения глютена в пищевой рацион в слизистой тощей кишки происходят типичные гистологические изменения. Изредка реак-

ция на глютен может протекать очень тяжело. Van de Kamer с соавт. (1953) описали «глютеновый шок»:

«У больного с целиакией наблюдали чрезвычайно тяжелые реакции при употреблении любого пищевого продукта, содержащего пшеницу. В течение 3—6 ч после использования продукта больного беспокоили сильные боли в животе, рвота, появлялась бледность, а иногда состояние шока легкой степени. Даже небольшой кусочек сухаря или бисквита вызывал рвоту, боли в животе и т. д. на несколько часов».

Менструальный цикл и генеративная функция

Нарушения менструального цикла и бесплодие являются частыми причинами обращения к врачу, они довольно легко устраняются исключением из питания продуктов, содержащих глютен. У нелеченых больных с глютеновой энтеропатией менархе наступает значительно позднее, а менопауза значительно раньше по сравнению с лечеными случаями заболевания и здоровыми лицами [Ferguson et al., 1982]. У больных часто наблюдают периоды аменореи или олигоменореи. Хотя у многих больных с глютеновой энтеропатией есть дети, но в целом эта группа больных сравнительно бесплодна и исключение глютена из пищи довольно быстро может привести к желаемому зачатию. Механизм влияния глютена на указанные функции неизвестен.

Рост

Низкий рост является одним из признаков заболевания, и, видимо, этот эффект является прямым следствием воздействия глютена, восстановление нормального роста является одним из критериев эффективности проводимого лечения целиакии [Groll et al., 1980]. Однако среди больных встречаются и лица с высоким ростом. Трое из наблюдавшихся нами мужчин с целиакией имели рост выше 183 см и две женщины — рост выше 178 см.

Изменения психики

Изменения настроения и психической деятельности, которые возникают при исключении глютена из питания нелеченых больных, хорошо известны. Они позволяют определить типичную симптоматику заболевания [Paulley, 1959]. В частности, обращает на себя внимание депрессия, и ее считают основным проявлением целиакии у детей [Sheldon, 1959]. Среди наблюдавшихся 314 больных с гистологически подтвержденной с помощью биопсии целиакией 25 женщин и 6 мужчин нуждались в лечении по поводу депрессии. Трое из них предпринимали суицидальные попытки, одна из которых имела летальный исход. Представляет интерес то разнообразие определений психических отклонений, которые были зарегистрированы у больных с целиакией, не получавших

лечения, это шизофрения, депрессия, ворчливость, раздражительность, одержимость, невропатия, паранойя и мания [Paulley, 1959; Kazer, 1961; Townley, Anderson, 1967].

Слабоумие и шизофрения

У некоторых больных основным проявлением является типичная органическая деменция. Дегенеративные изменения отчетливо наблюдаются в головном мозге и в других отделах мозга [Cooke, Smith, 1966]. Видимо, изменения в центральной нервной системе преостанавливаются при устранении глютена из питания [Cooke, 1976]. В наших исследованиях частота шизофрении составляет по крайней мере 10 на 1000, по имеются сообщения о частоте до 37 случаев на 1000 больных целиакией, тогда как среди населения в целом частота этого заболевания 2,3—4,7 на 1000 человек. Существует предположение о взаимосвязи между шизофренией и целиакией [Dohan, 1966], однако исследования ирландских ученых этого не подтвердили [Stevens et al., 1977]. Тем не менее реакция лимфоцитов из группы больных шизофренией и нелеченых больных с целиакией на стимулирование их отдельными фракциями из глютена была сходной [Ashkenazi et al., 1979]. Возможно, что исключение глютена из питания больных с шизофренией может иметь положительные последствия [Dohan, Glasberger, 1973], а практически установлено, что психическое состояние больных целиакией, страдающих шизофренией, значительно улучшается.

Частота шизофрении среди населения находится в корреляции с географически предопределенной частотой использования в питании злаковых. Частота шизофрении выше в тех зонах, где преимущественно используют в питании пшеницу и рожь, а ниже там, где в питании применяются сорго и маис [Dohan, 1966]. В этнологии изменений психической сферы может иметь значение нарушение метаболизма биоптерина. У больных со старческим слабоумием, шизофренией и нелеченой целиакией значительно снижен уровень критидиа-фактора, который является ко-фактором в процессе гидроксилирования тирозина в дигидрофениланин в первичной ткани в процессе биосинтеза аминных медиаторов — дофамина, норадреналина и адреналина [Smith et al., 1975; Leeming et al., 1976; Leeming, Brair, 1980]. Пептиды, полученные из глютена, резистентные к трипсину и химотрипсину, можно обнаружить и в тканях мозга. Они могут иметь непосредственное отношение к обсуждаемой здесь проблеме [Zioudrou et al., 1979].

Афтозные изъязвления

Афтозный стоматит часто наблюдается у больных с целиакией, как и среди населения в целом. В течение многих лет он может предшествовать более отчетливым проявлениям целиакии [Ferguson et al., 1976]. Патология обусловлена использованием глютена

и при устранении его из питания изъязвления исчезают. Хотя язвенный стоматит могут вызывать многие другие факторы, а возможно, и другие пищевые продукты, способность глютена провоцировать развитие язвенного стоматита у лиц, не страдающих целиакией, доказана полностью [Wray, 1981], хотя механизм возникновения патологии не установлен.

Симптомы, видимо, обусловленные повреждением слизистой глютеном

Многие другие часто встречающиеся симптомы могут быть следствием влияния глютена на чувствительные ткани, но, по нашему мнению, они являются главным образом вторичными и наступают вследствие повреждения глютеном тонкого кишечника. Такие повреждения возникают главным образом в верхних отделах тонкого кишечника. Лишь изредка возникают патологические изменения на протяжении всего тонкого кишечника, под нашим наблюдением было более 40 таких случаев, установленных ретроспективно. Прижизненно в таких случаях наблюдается угнетение ферментов слизистой, таких как дисахаридаза и пептидаза, на протяжении верхних отделов кишечника, а также регистрируются изменения и гормонов, продуцируемых в кишечнике. Более того, изменения слизистой сопровождаются изменениями pH в содержимом кишечника [Benn, Cooke, 1971] со сдвигом к ощелачиванию [Licas et al., 1978], последствием является нарушение абсорбции лекарственных средств и пищевых факторов, и при длительном существовании таких выраженных сдвигов возникает склонность к развитию различного рода дефицитов.

Нарушение функции кишечника

Послабляющий эффект или диарея являются классическими проявлениями целиакии, хотя у определенного количества больных они могут отсутствовать. Эти симптомы, естественно, могут возникать как следствие реакции на глютен, но у многих больных при этом следует принимать во внимание и другие факторы. Одним из них является значительное снижение всасывающей поверхности вследствие повреждения слизистой оболочки кишечника. Уменьшение длины тонкого кишечника у здоровых лиц до 150 см не обязательно вызовет диарею, как мы наблюдали у одного из наших больных, не страдавших целиакией [Shenoi et al., 1966]. В верхних отделах тощей кишки больных с целиакией происходит активная секреция натрия [Fordtran et al., 1967], в разной степени эта секреция компенсируется возрастанием абсорбции воды и электролитов в дистальных отделах подвздошной кишки [Schedl, Clifton, 1963]. Этот механизм имеет отношение к процессу регуляции характера стула, наличию или отсутствию диареи. Еще одним фактором, способствующим появлению жидкого стула, является утрата ферментов, в норме продуцируемых слизистой, а поэтому возникновение непереносимости лактозы.

Электролитные нарушения

У больных с целиакией происходит усиленное выведение калия через кишечник, как вследствие диареи, так и у больных с нормальным стулом [Cooke et al., 1953], содержание калия в организме в целом снижается [Blainey et al., 1954], и быстро развиваются нарушения электролитного баланса, усиливаются потери цинка и магния. Эти изменения сопровождаются появлением симптомов утомляемости, раздражительности, спутанности сознания, ухудшения памяти, атаксии, мышечной слабости, мышечных спазмов, судорог, потери вкусовой чувствительности и бесплодия.

Ночной диурез

В литературных источниках последних лет обращается внимание на усиленный диурез по ночам, который может быть одним из симптомов у больных с целиакией. Этот симптом, вероятно, является отражением электролитных нарушений и дефицита электролитов, которые могут провоцировать развитие канальцевой нефропатии вакуольного характера и полного обратного соотношения нормальной экскреции мочи днем и ночью [Cooke, 1957]. Исчезновение этого симптома может быть ориентировкой для оценки адекватности лечения больного.

Существуют три тяжелых осложнения — нейропатия, злокачественное перерождение и нарушение метаболизма в костной ткани, — а также сопутствующее им осложнение в форме герпетического дерматита, которые являются частично следствием прямого эффекта глютена и частично результатом повреждения слизистой тонкого кишечника.

Нейропатия

Нейропатия чаще развивается у больных с удовлетворительным общим состоянием. Основными симптомами, которые заставляют больного обратиться к врачу, являются потеря чувствительности, ощущение покалывания, болезненность, слабость, неустойчивость походки. Почти у всех больных основным симптомом быстро становится сенсорная атаксия. Чаще поражаются нижние конечности. Нередко появляются приступы потери сознания [Cooke, Smith, 1966]. Нейропатия получила название «прогрессирующей миелорадикулонейропатии» и, как оказалось, она рефрактерна ко всем препаратам [Sencer, 1957]. По нашим наблюдениям, она встречается в 5—8% случаев заболевания и развивается за 10 лет патологического процесса или за более длительный период. Нейропатия не устраняется при использовании диеты с исключением глютена, она не связана с дефицитом фолиевой кислоты или витамина B₁₂. Патологический процесс обусловлен выраженными изменениями в центральной нервной системе и представлен локальной атрофией и исчезновением нейронов, у некоторых боль-

ных происходит атрофия в области коры и мозжечка, изменения настолько грубые, что могут быть обнаружены макроскопически. В спинном мозге зоны поражения неоднородны, не носят определенного характера и непохожи на изменения, наблюдаемые при подострой комбинированной дегенерации спинного мозга. В области периферических нейронов наблюдаются коллатеральные ответвления и реиннервация наряду с отеком концевых аксонов, который более выражен в дистальных отделах [Cooke et al., 1966]. Причина этой нейропатии не установлена. Она может быть следствием прямого воздействия глютена, но исключение глютена из питания не сопровождается регрессом патологического процесса. Она может наступать вторично вследствие нарушения в системе медиаторов или нарушения метаболизма тирозина и триптофана, которые отмечены как проявление общих нарушений метаболизма при целиакии.

Злокачественное перерождение

В настоящее время достоверно установлено, что частота малигнизации при целиакии возрастает, причем чаще регистрируются как карциномы, особенно в области желудочно-кишечного тракта, так и ретикулоэпителиальная саркома или злокачественный гистiocитоз [Harris et al., 1967; Holmes et al., 1976; Isaacson, Wright, 1978]. Частота карциномы желудочно-кишечного тракта не связана с такими факторами, как хронический дефицит железа или курение. Она может быть обусловлена уменьшением детоксицирующих ферментов в слизистой, вследствие чего беспрепятственно поступают пищевые карциногены [Wattenberg, 1966]. Симптомы карциномы и ее реакция на терапевтические мероприятия сходны с клиникой этой патологии у лиц, не страдающих целиакией. Для злокачественной лимфомы типичны плохое общее состояние, потеря веса, боли в животе и диарея. Этот диагноз следует иметь в виду у больных с вновь выявленной целиакией, которые не реагируют улучшением состояния при исключении из рациона глютена, а также у тех больных, которые после длительного периода благополучия на режиме питания с исключением глютена вновь стали чувствовать себя хуже без видимой причины. Даже когда возникает подозрение, прижизненно подтвердить диагноз трудно [Cooper et al., 1980a]. В настоящее время нет данных, свидетельствующих о том, что пищевой рацион с исключением глютена может предупредить развитие злокачественного перерождения. Такое заключение можно было бы сделать, если бы было проведено наблюдение за группой больных, которые получали бы скорректированный рацион с детства.

Изменения костей

Давно установлено, что при целиакии часто встречается остеопороз и остеомалация. Среди 118 больных с целиакией, у которых была проведена костная биопсия, радиологическое исследование

и биохимические определения, в 57% случаев установлена остеомалиция и в двух третях этих случаев ей сопутствовал и остеопороз, у семи больных были обнаружены только явления остеопороза. Симптомы развиваются постепенно и включают такие изменения, как утомляемость, боли в костях, опухание суставов у детей с рахитом, а у взрослых боли «ревматического характера» и изменение походки. Изменение походки возникает как вследствие миопатии, так и вследствие появления ложных переломов в области шейки бедра или ветвей лобкового сочленения, что чрезвычайно типично для остеомалиции. Проксимальная миопатия при дефиците витамина D иногда является первым симптомом, заставляющим думать о диагнозе целиакии [Cooke, 1976]. Одно время считали, что лечение невозможно, если у больного не исключено употребление глютена в питании, так как полагали, что глютен препятствует действию витамина D [Nassim et al., 1958; Moss et al., 1965]. Однако истинная причина заключена в сниженном всасывании витамина D [Melvin et al., 1970] вследствие изменений pH среды, окружающей эпителий тонкого кишечника [Hollander et al., 1979]. Эти патологические изменения обратимы при исключении из рациона питания продуктов, содержащих глютен. Тем не менее вне зависимости, питается ли больной пищей, содержащей глютен, или его рацион скорректирован, применение внутрь кальциферола позволяет даже в наиболее тяжелых случаях излечивать остеомалицию. Следует также иметь в виду, что иногда остеомалиция выявляется у больных в период использования диеты с исключением глютена, а также то, что могут быть случаи, когда кальциферол неэффективен для лечения остеомалиции и патология реагирует только на применение витамина D₂ [Herpner et al., 1978].

Герпетиформный дерматит

Герпетиформный дерматит представляет собой папулезно-везикулезные высыпания, которые обычно локализуются симметрично на коленях, локтях, ягодицах, лице, туловище и иногда во рту. Как правило, дерматит не тяжелый и при целиакии высыпания так редки, что даже их симметричность трудно установить. У 75% больных с герпетиформным дерматитом наблюдаются изменения слизистой тощей кишки, причем с равной частотой как грубые изменения в форме уплощения эпителия, идентичные изменениям, типичным для нелеченых случаев целиакии, так и менее выраженные изменения и лишь незначительные поражения слизистой. У оставшихся 25% больных изменений при биопсии не обнаруживается, но у некоторых в эпителии повышено количество лимфоцитов, при исключении из употребления глютена количество лимфоцитов в эпителии возвращается к нормальной картине [Fry et al., 1972]. Явление уплощения эпителия может быть следствием насыщения глютеном [Weinstein, 1974]. Симптомы, которые часто наблюдают у больных с целиакией, такие как

утомляемость, диарея и чувство распирания в животе, характерны и для больных с герпетиформным дерматитом, нередко отмечается и симптоматическая мальабсорбция [Katz, Strober, 1978]. При обоих патологических состояниях повышена частота HLA B8, но при герпетиформном дерматите диагностическое значение имеет наличие отложений IgA на кончиках дермальных сосочков, тогда как при целиакии антител не обнаруживают. Более чем у 90% больных при исключении глютена из питания кожные проявления затухают вне зависимости от состояния слизистой тощей кишки [Reunala et al., 1977]. Основы взаимосвязи между герпетиформным дерматитом, целиакией и глютенем не установлены. Особый интерес представляют больные, которые имеют все критерии для диагноза, в том числе и отложение IgA в коже, но при этом у них совершенно нормальная картина тощей кишки при биопсии и они не реагируют также на применение диеты, лишенной глютена. Можно только предполагать, что в этом случае имеет значение другое токсическое вещество или процесс обусловлен пищевым аллергеном. Применение натрия хромогликата при такой ситуации практически не дает эффекта [Fry et al., 1981].

Объективные данные

Не существует ни одного патологического отклонения, которое было бы специфично только для целиакии, ни при обследовании по органам, ни при исследовании лабораторных тестов. Тем не менее изменения слизистой тощей кишки, которые обнаруживаются при биопсии, такие как уплощение эпителия в мозаично расположенных зонах, отсутствие ворсин и кубическое строение эпителиальных клеток, характерны для этой патологии [Radykula et al., 1961]. Усиленная инфильтрация эпителия лимфоцитами и повышение числа плазматических клеток в собственной пластинке; по-видимому, являются отражением иммунологической реакции на антигены в просвете кишечника.

При целиакии очень часто развивается гипохромная макроцитарная анемия средней тяжести, но при первом обращении почти у половины больных показатель гемоглобина выше 12 г/%. Причиной анемии является дефицит железа и фолиевой кислоты. Уровень 5-метилтетрагидрофолиевой кислоты в сыворотке крови обычно снижен [Hoffbrand, 1974] вследствие плохой абсорбции [Weir et al., 1973], которая обусловлена главным образом повышением щелочного потенциала на всасывающей поверхности. Ощелачивание сопровождается повышением ионизирования слабых кислот и они, таким образом, теряют возможность преодолеть отрицательно заряженный липидный барьер гликокаликса [Blair, Matte, 1974; Kesavan, Noronha, 1978]. В настоящее время не установлено, имеет ли значение активная абсорбция в процессе всасывания. Дефицит железа возникает вследствие снижения всасывания через поврежденную слизистую, а также вследствие повышенной экскреции железа в просвет кишечника [Kosnai et al.,

1979]. Таким образом, оба эти дефицита возникают вторично вследствие повреждения слизистой кишечника, а поэтому они корригируются при устранении глютена из диеты. Следует иметь в виду, что при дефиците фолиевой кислоты в слизистой могут возникать некоторые патологические изменения, такие как укорочение ворсиц, удлинение крипт, а в энтероцитах и энтероблестах происходят мегалобластические изменения ядер [Davidson, Townly, 1977]. Дефицит витамина B₁₂ встречается не часто, так как зона его всасывания, дистальный отдел подвздошной кишки, обычно не вовлечена в патологический процесс при целиакии.

Важным объективным изменением при целиакии является гипоспленизм с разной степенью атрофии селезенки. Развитие этого патологического процесса можно заподозрить вследствие наличия в периферической крови телец Howell-Jolly, клеток-мишеней, акантоцитов и тромбоцитоза [McCarthy et al., 1966; Marsh, Stewart, 1970]. В отсутствие спленэктомии такие изменения всегда наводят на мысль о целиакии [Ferguson et al., 1970]. Атрофия селезенки является неотъемлемой частью общего процесса уменьшения лимфорецикулярной ткани при целиакии. Более того, этот процесс не изменяется при лечении с применением режима питания с исключением глютена [Trewby et al., 1981], возможно, такое изменение лимфорецикулярной ткани является следствием конституциональных факторов у больных, страдающих целиакией, которая не связана с токсическим влиянием глютена.

Иммунология целиакии

При целиакии обнаружено много иммунологических нарушений, что послужило основанием для предположения об иммунологическом генезе этого заболевания. Клинические наблюдения дают некоторые основания для подтверждения этой гипотезы. Такими фактами является предупреждение или устранение реакций повышенной чувствительности или глиадинового шока при профилактическом назначении кортикостероидных средств [Krainick et al., 1958], а также восстановление слизистой оболочки тощей кишки при лечении стероидами [Wall et al., 1970]. В области лимфорецикулярной ткани наблюдается фиброз периферических лимфатических узлов [McCarthy et al., 1966]; увеличение и утолщение мезентериальных лимфатических узлов, что, вероятно, является отражением реакции на антиген, находящийся в кишечнике [Paulley, 1954; Housley et al., 1969]. Атрофия селезенки может быть отражением нарушений гуморального иммунитета и возросшей частоты аутоиммунных процессов при целиакии [Bullen et al., 1977, 1981]. Однако возможно, что многие из обнаруженных иммунологических отклонений являются только лишь реакцией на глютен, а возможно, и на другие антигены, которые проникли через барьер слизистой и, таким образом, повышают напряжение иммунологической системы [Hemmings, Williams, 1978; Jackson et al., 1981]. Не существует данных, которые сви-

детельствовали бы о том, что повреждение слизистой возникает посредством иммунологического механизма, хотя не исключено, что он является причиной необратимости процесса повреждения. Не имеет объяснения и первичный процесс, посредством которого происходит иммунизация больных глютенom, а возможно, процесс и не связан с иммунологическими реакциями.

Иммунологические факторы, вызывающие повреждение слизистой тощей кишки

Первый контакт глютена в тонком кишечнике происходит с эпителиальными клетками. Первичным звеном, которое вызывает повреждение клеток при целиакии, предполагали наличие нарушений связывания глютена с поверхностью энтероцита [Douglas, 1976; Weiser, Douglas, 1976, 1978]. Как только повреждается барьерная функция слизистой, может возникнуть целый ряд нарушений, которые, возможно, начинаются с генерации антиглютеновых антител. В этой связи локальную иммунную систему слизистой тонкого кишечника относили к этиологическим факторам в развитии целиакии [Falchuk, Strober, 1974]. Можно продемонстрировать повышение синтеза IgA и IgM и антиглютеиновых антител [Falchuk, Strober, 1974] в слизистой тощей кишки больных с целиакией, питающихся продуктами, содержащими глютен [Falchuk, Strober, 1972], а также у больных, получавших питание с исключением глютена из рациона, а затем подвергнутых воздействию глютена [Loeb et al., 1971]. Стероиды уменьшают синтез локальных иммуноглобулинов в культуре ткани [Falchuk, Katz, 1978], и это может быть одним из объяснений их эффективности при этой патологии [Wall et al., 1970]. В слизистой нелеченых больных с целиакией и у многих больных, получающих лечение с использованием диеты, исключающей присутствие глютена, было обнаружено повышение клеток, содержащих IgE. Значительное увеличение клеток с IgE можно наблюдать после экспозиции к глютену с параллельной дегрануляцией тучных клеток и увеличением числа эозинофилов [O'Donoghue et al., 1979]. Экспозиция к глютену сопровождается нарастанием концентрации гистамина в слизистой [Challacombe et al., 1980], а также количества 5-гидрокситриптамина [Challacombe et al., 1977].

Образование иммунных комплексов также может быть связано с повреждением слизистой, так как их наблюдают при целиакии параллельно с изменениями в системе комплемента [Doe et al., 1973; Mowbray et al., 1973; Teisberg et al., 1977]. Наблюдаемые морфологические изменения [Anand et al., 1981] в комплексе с результатами иммунофлюоресцентных исследований интерпретируются как доказательство отложения комплемента и иммуноглобулинов в области основной мембраны в самом начале развития патологии. Это наблюдение, а также падение титра комплемента в сыворотке крови после употребления глютена свиде-

тельствуют о том, что в слизистой кишечника имеет место локальный процесс иммунологической реакции типа Артюса [Doe et al., 1974; Shiner, Ballard, 1972, 1973]. В этом плане интересно также, что в сыворотке некоторых больных после экспозиции к глютену обнаруживаются растворимые комплексы антигена с аптителом [Doe et al., 1974]. Антиген в таких комплексах не идентифицирован, но существует предположение, что им является глютен или его фракция [Anand et al., 1981]. Однако комплексы могут быть и безвредными, так как они могут обнаруживаться также у больных с целиакией и герпетиформным дерматитом, у которых клинически заболевание не проявляется [Mohammed et al., 1976].

Лимфоциты больных с целиакией сенсибилизированы к глютену [Holmes et al., 1976]. Одна из субфракций глютена, а именно фракция III, обладала значительно более активным стимулирующим действием на лимфоциты больных с целиакией по сравнению с клетками больных, не страдающих целиакией, в том числе и с заболеваниями желудочно-кишечного тракта [Sikora et al., 1976]. При использовании теста ингибирования миграции лейкоцитов для исследования клеточного иммунитета против глютенной фракции III было установлено, что индексы миграции были значительно ниже у больных целиакией, лимфоциты которых были обработаны фракцией III глютена по сравнению с необработанными и лейкоцитами лиц контрольной группы, не страдающих целиакией. В целом почти у 40% больных, питающихся продуктами, не содержащими глютена, индекс был ниже нормальных показателей [Bullen, Losowsky, 1976]. Аналогичные результаты были получены и при исследованиях с использованием α -глиадина, а поэтому некоторые специалисты считали тест специфичным при целиакии [Douwes, 1976; Haeneu, Asquith, 1978]. Исследования несколько иного плана показали, что в слизистой больных с целиакией может быть сформирована популяция лимфоцитов, сенсибилизированных к глютену, этот процесс может найти отражение при культивировании в присутствии α -глиадина ткани, полученной при биопсии тощей кишки больных, находящихся на общем рационе, или лиц, не страдающих целиакией. И в том и в другом случае в культуральной среде можно обнаружить фактор ингибирования миграции [Ferguson et al., 1975]. Более того, больные целиакией могут иметь популяцию лимфоцитов с функцией, направленной против слизистой собственной тощей кишки [Scott, Losowsky, 1976].

Далее, возникает вопрос, если опосредуемые через клетки реакции происходят в слизистой тонкого кишечника больных целиакией, то могут ли они иметь какую-либо роль в развитии уплощения эпителия, регистрируемого при биопсии. Процесс атрофии и гиперплазии крипт, наблюдаемый у крыс при инфицировании паразитом *Nippostrongylus Brasiliensis*, по-видимому, является зависимым от вилочковой железы [Ferguson и Jarrett, 1965]. Механизм, зависящий от вилочковой железы, вовлекается

также в процесс отторжения лоскута кишечника плода мыши, пересаженного под почечную капсулу взрослой мыши другой линии, так как количество отторгнутых лоскутов уменьшается в значительной степени, когда мыши-реципиенты лишены вилочковой железы [Ferguson, Parrott, 1973]. По мере отторжения укорачиваются ворсинки и могут совсем исчезать, а крипты удлиняются [McDonald, Ferguson, 1976]. Эти изменения имеют некоторое сходство с изменениями слизистой, которые обнаруживаются при нелеченой целиакии, но имеется и существенная разница. Отдельные энтероциты хорошо сохранены и почти в четвертой части трансплантатов внутриэпителиальные лимфоциты исчезают из слизистой [McDonald, Ferguson, 1976]. В случаях вновь установленной целиакии типична патологическая инфильтрация эпителия лимфоцитами. Таким образом, хотя модель отторжения аллотрансплантата является удачной моделью, но она не воспроизводит полностью патологии, наблюдаемой при целиакии. Существуют и другие сложности в связи с предположением, что патология является следствием повышенной чувствительности замедленного типа. Обычно из слизистой антиген выводится быстро и поэтому не ясно, каким образом может задерживаться глютен настолько длительно, чтобы могла произойти реакция, опосредуемая через клетки. Возможно, что глютен задерживается в слизистой в иммунных комплексах или в макрофагах. Далее, проблема состоит в причине, по которой реакция повышенной чувствительности замедленного типа локализуется в кишечнике. Кожные тесты с фракцией III глютена были макроскопически нормальными через 48 ч у 21 больного с целиакией, исключение составлял лишь один больной [Asquith, 1970], хотя гистологические изменения позволяли предположить слабую реакцию повышенной чувствительности у некоторых больных [Asquith, 1974]. По сообщениям, субфракции глютена могут давать положительные кожные тесты, но они являются реакциями типа Артюса, а не замедленного типа [Anand, TrueLove, 1977; Baker, Read, 1976], они могут быть положительными также при болезни Крона и неспецифическом язвенном колите.

Иммунологические нарушения, сопутствующие начальным повреждениям слизистой

Каков бы ни был механизм, вызывающий первичное повреждение слизистой, при достаточно длительном потреблении пищи, содержащей глютен, развиваются характерные изменения слизистой толстой кишки. Они заключаются в укорочении и полном исчезновении ворсинок с повреждением поверхностных клеток и удлинении крипт. Возрастает инфильтрация эпителия и собственной пластинки клеточными элементами воспалительной реакции. Такие изменения могут развиваться в течение нескольких дней или недель, но иногда процесс развивается месяцами или годами. Про-

цессы, обсуждавшиеся ранее, являются вероятными первичными факторами в этиологии целиакии, но они могут существовать длительно и продолжать свое повреждающее воздействие на слизистую. Одновременно могут включаться несколько механизмов, и не представляется возможным разграничить изменения начального периода и присоединившиеся позже. По мере того как слизистая тощей кишки становится пропигаемой для антигенов, позволяя им проникнуть в кровоток, возрастает вероятность появления системных иммунологических проявлений, таких как генерация антител на пищевые факторы и аутоантител.

У больных с целиакией в слизистой тощей кишки в патологических количествах обнаруживаются лимфоциты и плазмодциты. В слизистой больных целиакией, не соблюдающих диету, обнаруживается повышенное количество внутриэпителиальных лимфоцитов, число их уменьшается до нормального уровня при переходе на режим питания с исключением глютена [Ferguson, Murray, 1971; Holmes et al., 1974]. Влияние глютена, находящегося в просвете кишечника, на лимфоциты можно предположить на основании их широкого распространения по всему эпителию у больных с целиакией, в то время как у здоровых лиц они локализируются лишь под ядрами энтероцитов [Ferguson, 1974; Fry et al., 1974]. Кроме того, больные с целиакией при однократном использовании глютена [Ferguson, 1974; Lancaster-Smith et al., 1975] или при длительном потреблении пищи, содержащей глютен [Lancaster-Smith et al., 1975], реагируют ростом количества внутриэпителиальных лимфоцитов. Существуют отдельные наблюдения над больными с герпетиформным дерматитом, у которых при биопсии тощей кишки обнаруживается нормальная картина, но в эпителии повышено содержание лимфоцитов, причем при исключении глютена из питания количество внутриэпителиальных лимфоцитов снижается до нормы [Fry et al., 1972]. Таким образом пришли к заключению, что инфильтрация лимфоцитами является проявлением чувствительности к глютену [Fry et al., 1974] и что самым ранним изменением в эпителии может быть проникновение в клетки лимфоцитов сенсibilизированных к глютену. Этот вывод подкрепляет гипотезу об иммунологическом генезе целиакии.

В области собственной пластины слизистой тощей кишки больных целиакией увеличивается количество плазмодцитов и снижается количество лимфоцитов. При исключении глютена из питания количество лимфоцитов возрастает до нормы, и, хотя количество плазмодцитов снижается, как правило, все-таки оно остается повышенным [Ferguson et al., 1974; Holmes et al., 1974; Lancaster-Smith et al., 1976a; Montgomery, Sherer, 1974]. Такие изменения могут быть следствием локальной антигенной стимуляции глютена, благодаря которой происходит трансформация лимфоцитов в плазмодциты у больных, не получающих лечения. При устранении глютена из пищи процесс подвергается обратному развитию, вновь накапливаются лимфоциты и снижается

количество плазмоцитов [Holmes et al., 1974]. Интересно, что, когда больные на диете, лишенной глютена, не имеют выраженного улучшения состояния слизистой тощей кишки при исследовании ее морфологии, то у них все равно наблюдают нормализацию соотношения числа плазмоцитов и лимфоцитов [Holmes et al., 1974].

Для исследования плазмоцитов в слизистой тонкого кишечника может быть использован метод иммунофлюоресценции. Доказано, что у детей и взрослых, как леченых, так и нелеченых больных целиакией, повышено количество клеток, содержащих IgM [Baklien et al., 1977; Lancaster-Smith et al., 1976b], а количество клеток с IgA снижено [Douglas et al., 1970], нормально [Lancaster-Smith et al., 1974] или увеличено [Baklien et al., 1977]. У больных с дефицитом IgA повышено количество клеток с IgM, поэтому сделали предположение, что при целиакии усиление инфильтрации IgM является компенсаторным механизмом вследствие нарушений ответа через IgA [Douglas et al., 1970]. Исследования в условиях *in vitro* показали, что слизистая тощей кишки, взятая для биопсии у больных, которые употребляли глютен, реагирует повышением как IgA, так и IgM [Falchuk, Strober, 1974]. Что касается сывороточных иммуноглобулинов, то у больных целиакией, находящихся на обычном рационе, повышено содержание IgA [Asquith et al., 1969] и снижено содержание IgM [Hobbs, Herper, 1968]. Однако при использовании диеты с исключением глютена эти отклонения имеют тенденцию к обратному развитию и, следовательно, вероятно, не имеют первичного значения. Во всяком случае целиакия может развиваться у больных с дефицитом IgA [Mawhinney, Tomkin, 1971; Stokes et al., 1972]. Как правило, уровень IgE при целиакии не изменен, хотя имеются сообщения и о повышенном титре IgE [Baldo, Wrigley, 1978], при этом специфические тесты с аллергенами были отрицательны по отношению к многим различным компонентам из злаковых.

В сыворотке и кишечном соке как больных с целиакией, так и с заболеваниями кишечника иного генеза, а также у здоровых лиц были обнаружены антитела к различным пищевым продуктам [Ferguson, Carswell, 1972; Heiner et al., 1962; Taylor et al., 1961]. Их наличие, возможно, означает не более чем проникновение макромолекул через нарушенную слизистую тонкого кишечника, и, почти определенно, они не имеют значения как факторы этиологические. Аналогичным образом антитела против соединительной ткани могут появляться, возможно, как реакция на антигены в пище и не имеют первичного значения в патогенезе [Williamson et al., 1976]. Однако следует обратить внимание на антитела к ретикулину из класса IgA, которые, видимо, специфичны для целиакии, и их определение можно использовать как скрининг-тест [Magalhaes et al., 1974; Mallas et al., 1977; Fade et al., 1977].

Патологические изменения, возникающие, по-видимому, вследствие нарушений иммунологического статуса в процессе длительного заболевания

Нарушения иммунологического состояния при целиакии считают причиной возникновения патологических процессов, которые, по предположениям, относятся к группе заболеваний иммунологической этиологии [Lancaster-Smith et al., 1974; Scott, Losowsky, 1975; Cooper et al., 1978]. В процесс развития патологии могут быть включены несколько механизмов. Так, иммунные комплексы, которые могут образовываться при самых разнообразных нарушениях, в том числе и при целиакии, вследствие деструкции слизистой тонкого кишечника, откладываясь в любом органе или системе, вызывают патологические изменения [Scott, Losowsky, 1975].

При герпетиформном дерматите иммунные комплексы, циркулирующие в крови [Mowbray et al., 1973], могут участвовать в тех изменениях, которые происходят в коже, с появлением типичных для этой патологии повреждений [Sean et al., 1973], что и подтверждает концепцию иммунологического генеза многих сопутствующих патологических изменений при целиакии. При целиакии, как и при некоторых других заболеваниях [MacLaurin et al., 1971], могут развиваться органоспецифические аутоиммунные эндокринопатии и некоторые другие аутоиммунные заболевания, которые являются следствием патологии иммунологической системы [Volpe, 1977]. Общеизвестно считать, что лица с антигеном HLA B8 предрасположены к развитию иммунологических нарушений, а у большинства больных целиакией выявлено наличие этого антигена [Stokes et al., 1972]. Проникновение токсических веществ и антигенов через поврежденную слизистую тонкого кишечника и наличие различных аутоантител [Hodson et al., 1976] также может иметь значение для развития сопутствующих иммунологических повреждений. Наконец, вероятно, дефицит IgA в определенной структуре или системе является фактором, предрасполагающим к атопии [Collin-Williams et al., 1971], при целиакии предполагают наличие атопии вследствие патологической реакции IgA в слизистой [Hodson et al., 1976]. Самыми частыми сопутствующими заболеваниями являются сахарный диабет, легочные заболевания, болезни печени и нарушения щитовидной железы. Важно не просмотреть развитие этой вторичной патологии.

Наконец, нарушения иммунитета могут иметь значение в развитии наиболее серьезного осложнения целиакии, а именно лимфомы [Holmes, 1976]. Полагают, что основным механизмом ее развития является повышенная активность лимфоидной ткани в слизистой тощей кишки [Austad et al., 1967], которая может зависеть от HLA профиля больного целиакией [Stokes et al., 1972] и сниженного контроля иммунной системы [MacLaurin et al., 1971].

На этом попытки установить этиологические причины целиакии в настоящее время ограничиваются. Гипотеза «отсутствия пептидазы» оказалась несостоятельной [Sterchi, Woodley, 1978], хотя до сего времени она имеет некоторую поддержку [Cornell, Rolles, 1978]. Существуют серьезные основания предполагать, что важную, возможно и основную, роль в развитии целиакии имеют конституциональные факторы [Pena et al., 1978]. На фоне конституциональной предрасположенности многочисленные провоцирующие воздействия в комплексе или каждое по отдельности могут запускать механизм, который ведет к повреждению слизистой. Такими провоцирующими моментами могут быть инфекции, другие вредные воздействия или преждевременное попадание глютена в недостаточно полно сформированный кишечник. Несомненно, что связывание глютена с поверхностью энтероцитов и последующие иммунологические реакции являются важными моментами в развитии тех изменений слизистой, которые характерны для целиакии. До сего времени не идентифицировано специфическое токсическое вещество, содержащееся в глютене. Является ли оно просто пептидом, что маловероятно, гликопептидом или иным антигеном — не ясно. Ответ может быть получен только после преодоления больших технических сложностей, которые пока неразрешимы. Наконец, остается без ответа вопрос, почему только немногие люди заболевают целиакией, хотя употребляют продукты, содержащие глютен все.

Непереносимость к молоку, соевому протеину, яйцам и другим пищевым продуктам и непереносимость к глютену, не связанная с целиакией

Постоянно увеличивается количество данных, свидетельствующих о том, что у лиц, с повышенной чувствительностью к некоторым пищевым продуктам употребление их ведет к развитию заболеваний, что целиакия, развивающаяся при непереносимости глютена является лишь частью большой группы патологии, при которой иные антигены способны провоцировать развитие разной степени повреждений слизистой оболочки тощей кишки. В связи с этим следует иметь в виду непереносимость к молоку, яйцам, соевому протеину и другим пищевым продуктам, а также непереносимость к глютену, не связанную с целиакией.

Молоко

При целиакии у больных, как правило, наблюдается непереносимость лактозы, степень которой зависит от тяжести поражения слизистой. У большинства больных при устранении из питания глютена устраняется и непереносимость лактозы, исключение составляют больные с конституциональной алактазией, для них необходима диета с исключением и глютена и лактозы. Существуют кроме того случаи непереносимости к молоку, обусловлен-

ные молочным протеином, патология эта чаще наблюдается в раннем детском и старшем детском возрасте. Механизм ее развития не известен. Может ли протени молока оказывать повреждающее действие на слизистую тощей кишки у взрослых не известно.

Непереносимость белка коровьего молока встречается в раннем детском возрасте как явление временное, исчезающее до двухлетнего возраста. Патология протекает с симптомами, сходными с картиной непереносимости к глютену: возникают диарея, рвота, потеря веса, стеаторея, а в слизистой тощей кишки изменения напоминают случаи нелеченной целиакии, хотя и не столь тяжелые [Visakorpi, 1979]. Могут наблюдаться и сходные иммунологические нарушения, такие как повышение уровня IgA в сыворотке, а также изменения количества клеток в слизистой оболочке тощей кишки, способных продуцировать иммуноглобулин. Патологические изменения подвергаются обратному развитию при устранении молока из питания. Более того, хотя повреждения слизистой тощей кишки почти идентичны наблюдаемым при целиакии, они исчезают при исключении из питания молока не смотря на использование продуктов, содержащих глютен [Kuitenen et al., 1975]. Далее интерес представляет тот факт, что тогда как преходящую непереносимость к глютену отмечают у большинства больных, но целиакия развивается лишь в 10% случаев. Сходство изменений в слизистой тонкого кишечника с патологией, наблюдаемой при целиакии, привело к предположению о сходстве механизмов развития патологии [Visakorpi, 1979]. Однако при непереносимости к молоку наблюдается некоторая эффективность натрия хромогликата [Freier, Berger, 1973], которую не отмечают при целиакии.

Яйца

Яйца являются одним из самых частых аллергенов, вызывающих астму и экзему. Они могут также ухудшать состояние больных с целиакией, и у трех из наших больных самочувствие не улучшалось до тех пор, пока из питания не были исключены яйца и глютен.

Имеются сообщения о случаях заболеваний, которые являются примером сложности в диагностике, а также случае, который доказывает вероятность повреждения слизистой кишечника при использовании в питании яиц. Было замечено, что целиакия может сочетаться с диффузным поражением интерстициальной ткани легких, и, поскольку в таких случаях могут обнаруживаться сывороточные антитела против антигенов птичьего происхождения, существует вероятность того, что патология является аутоиммунным фиброзирующим альвеолитом. Более того, когда устранялся контакт больных с птицами, легочная патология исчезала или не прогрессировала, что свидетельствует о том, что заболевание носило характер патологии, типичной для птицеводов. Бы-

ло проведено обследование 15 больных из этой группы [Berrill et al., 1975], и из девяти больных, отобранных для биопсии тощей кишки, у пяти обнаружили утолщение слизистой. Роль птичьих антигенов остается неустановленной, так как их присутствие может быть обнаружено у больных с целиакией, у которых нет признаков патологии легких, не было и контакта с птицами, и они вообще не имеют данных, которые могли бы свидетельствовать о наличии у них легких птицеводов [Faux et al., 1978; Hendrick et al., 1978]. Было обнаружено, что антиген у больных с целиакией может происходить из яичного желтка. Из пяти больных, описанных Berrill с соавт. (1975), четыре реагировали улучшением состояния при устранении из питания глютена, а пятый, о котором ранее сообщали Hood и Mason (1970) (случай 2), выздоровел только на диете с исключением продуктов, содержащих яйца и мясо птиц. Мы обязаны д-ру Margot Shiner за детальные сведения, касающиеся этого больного. Лечение с применением самых разнообразных диет с исключением в течение 3—4 лет последовательно глютена, яиц, мяса птиц и молока не сопровождалось улучшением состояния слизистой при исследовании биопсии слизистой тощей кишки. Диарея и боли в животе наступали через 3—6 ч после употребления яиц, мяса индюшки или кур. В настоящее время самочувствие больного не нарушается на диете, содержащей глютен, но с исключением яиц и мяса цыплят. Интересно, что в слизистой оболочке тощей кишки значительно возросло количество клеток, содержащих IgE и дающих иммунофлюоресцентное окрашивание. Уровень иммуноглобулинов класса IgE в сыворотке нормальный. Специфические антитела класса IgE (РАСТ) давали отрицательные результаты в отношении яичного белка, молока, рыбы, шерсти кошек, собак и лошадей, домашней пыли и пылицы луговой тимофеевки.

В равной мере клинически важное наблюдение представляет собой патология у 44-летней женщины, которая поступила с диареей и значительной потерей веса, при биопсии тощей кишки изменения слизистой были сходны с картиной, типичной для целиакии. Однако при исключении из пищи продуктов, содержащих глютен, состояние ее практически не изменилось и в специализированном отделении был поставлен диагноз рефрактерной спру, — термин, который здесь же и был введен. Последующее тщательное обследование показало, что у больной рвота, тяжелая диарея и гипотензия возникали после употребления яиц, мяса кур или рыбы тунца и развивались через 2 часа после приема пищи. Устранение этих пищевых продуктов из употребления при соблюдении диеты, лишенной глютена, привело к восстановлению нормальных испражнений в слизистой кишечника. К сожалению, больная отказалась от экспозиции к глютену. Переносимость к молоку и продуктам, содержащим молочный протеин, у больной была хорошей. Клинические проявления патологии сопровождалась выраженным лейкоцитозом без эозинофилии.

Соевый протеин

Соевый белок используется при лечении целиакии вместо глютена, а также как заменитель молочного белка при непереносимости коровьего молока. Однако к настоящему времени накоплены многочисленные сообщения, свидетельствующие о том, что сам соевый белок может вызывать в слизистой тонкого кишечника изменения, идентичные наблюдаемым при целиакии [Ament, Rubin, 1972], следует лишь отметить, что микропязвления, инфильтрация нейтрофилами, отек и геморрагии в слизистой тощей кишки обычно не характерны для целиакии. Клиническими проявлениями патологии являются рвота, диарея, шок, лихорадка и астма. Реакция обратима при устранении соевого протеина из питания и не сопровождается потреблением компонента, эозинофилией в крови и эозинофильной инфильтрацией слизистой оболочки тощей кишки. Определенными защитными свойствами обладает натрия хромогликат [Kocoshis, Grybosky, 1979].

Эозинофильный гастроэнтерит является сравнительно редкой патологией [Klein et al., 1970; Leinbach, Rubin, 1970], которая характеризуется симптомами со стороны желудочно-кишечного тракта после употребления определенных пищевых продуктов, а также эозинофилией и эозинофильной инфильтрацией определенных отделов желудочно-кишечного тракта. У некоторых больных происходит полная утрата ворсин в неравномерно распределенных участках. Диарея, боли в животе и рвота могут появляться после употребления соевого протеина или мяса, однако при этом не прослеживается четких изменений в количестве эозинофилов в периферической крови или признаков инфильтрации слизистой оболочки тощей кишки. Ограничивающие диеты дают быстрое улучшение в состоянии, но впоследствии симптомы рецидивируют. Было сделано заключение, что эозинофильный гастроэнтерит не является обратимой аллергической реакцией, которая возникает при употреблении определенных продуктов, а скорее представляет собой постоянный процесс, периодически обостряющийся под воздействием различных пищевых антигенов. В некоторых случаях процесс корригируется при использовании кортикостероидов. Эффективность натрия хромогликата пока не получила полной оценки.

Непереносимость глютена, не связанная с целиакией

У больных с пищевой аллергией или непереносимостью, не обусловленной целиакией, самыми частыми симптомами являются астма, экзема, крапивница, ангионевротический отек, боли в животе, рвота или диарея, которые возникают немедленно или в течение двух часов после употребления пищи. Самыми частыми аллергенами у больных, не страдающих целиакией, являются молоко, яйца, рыба и орехи. Особенно интересно, что злаковые, пшеница, рожь, ячмень и овес являются провоцирующими факторами лишь

у немногих больных с астмой и экземой, не страдающих целиакией. Кожные тесты и аллергеноспецифические тесты (РАСТ) имеют лишь ограниченное значение в выявлении таких больных [Aas, 1978], особенно в тех случаях, когда реакция не является немедленной, так как чаще эти тесты у таких больных дают отрицательные, а не положительные результаты [Wraith et al., 1979]. Биопсии тощей кишки редко проводились у таких больных, поэтому не выяснено, бывают ли у этих больных изменения, соответствующие целиакии, или какие-нибудь другие изменения слизистой. Rock-Steen (1973) обсуждает значимость глютена при хронической и при периодически возникающей диспепсии у больных, не страдающих целиакией, но, без сомнения, среди этих больных встречались и больные с целиакией, так как у них при биопсии выявлены изменения, соответствующие уплощению эпителия слизистой тощей кишки, стеаторея после экспозиции к глютену, и два больных с герпетическим дерматитом. Некоторые больные с целиакией при исключении из питания глютена реагируют быстрым исчезновением экземы [Friedman, Hare, 1965]. С другой стороны, исследования РАСТов при целиакии с использованием различных антигенов из злаковых, в том числе и α -глиадина, были отрицательными даже при повышенном уровне IgE [Baldo, Wrigley, 1978].

При пищевой аллергии с определенным успехом применяется хромогликат натрия для предупреждения у больных приступов астмы или экземы, возникающих при употреблении внутрь продуктов, содержащих антигены [Bleumink, 1979]. Этот препарат может быть эффективным и у некоторых больных с хронической диспеей, у которых были исключены целиакия, непереносимость коровьему молоку и соевому протеину, что свидетельствует о том, что существуют и другие пищевые продукты, которые могут вызывать непереносимость только в форме нарушений функции желудочно-кишечного тракта [Bolin, 1980]. При возрастающем интересе к пищевым аллергенам становятся все более понятными случаи непереносимости к глютену у больных, у которых нет характерных для целиакии признаков патологии [Dahl, 1979; Jonas, 1978].

Были тщательно обследованы девять больных, все женщины, англичанки по происхождению, без атопических заболеваний как у них самих, так и у ближайших их родственников [Cooper et al., 1980b]. У всех больных наблюдалась длительная диарея до 20 лет, в среднем 5 лет, которая приводила к потере трудоспособности, возникала по ночам. Дефекация носила характер водной диареи с внезапной поспешностью и позывами, но без стеатореи. Часто возникали боли в середине живота, вздутие, недомогание и чувство усталости. Большинство теряли вес, иногда до 9,5 кг. У троих развился периодически рецидивирующий афтозный стоматит. Лабораторные исследования показали, что уровень гемоглобина варьировал от 13,1 г/100 мл до 14,7 г/100 мл, формула крови не изменялась, эозинофилия отсутствовала. Уровень аль-

бумина, глобулинов, кальция и щелочной фосфатазы в сыворотке крови были нормальными. Повторные биопсии тощей кишки, не менее двухкратного исследования в каждом случае, макроскопически не выявляли изменений. Однако в собственной пластине количество плазматических клеток значительно увеличивается, а в слое эпителиальных клеток увеличивается количество лимфоцитов, хотя при подсчете их меньше, чем при целнакии у больных, не получающих лечения. Эозинофильная инфильтрация отсутствует. Ферменты, продуцируемые в пристеночном слое, лактоза и мальтаза находятся в пределах нормальной активности. При переходе на питание с исключением из пищи глютена состояние этих больных значительно улучшалось, через две недели они чувствовали себя здоровыми, частота стула 1—2 раза в сутки, исчезали чувство распирания в животе и боли, а также афтозный стоматит. При повторных биопсиях отмечали уменьшение степени инфильтрации до нормы. При повторной экспозиции к глютену симптомы рецидивировали через 3—4 ч. Возникшие симптомы иногда продолжались в течение недели, больные жаловались на диарею, утомляемость, головные боли, отечность губ и боли в животе. Через двадцать четыре часа после употребления пищи с глютенем увеличивается число плазматических клеток в собственной пластине, но количество лимфоцитов в эпителии не изменяется. Не отмечается и эозинофильной инфильтрации. В течение 24 ч после экспозиции к глютену не отмечается изменений в нормальном уровне комплемента C1q, C3, C4, C6 и C7, антитела к глютену не были выявлены. Ни в сыворотке крови, ни в соке кишечных желез не было обнаружено IgG и IgA антиретикулиновых антител. В пределах нормальных показателей оставались сывороточные IgE и число эозинофилов крови через 24 ч после употребления глютена. Натрия хромогликат не был эффективным средством у больного, которого наблюдали более длительный период. Таким образом, у больных этой группы не было выявлено иммунологических нарушений, хотя небольшие, но достоверные изменения были отмечены в числе плазматиков и лимфоцитов в слизистой тощей кишки. Не обнаружено свидетельств атопической повышенной чувствительности типа I, таких как эозинофилия или повышенное содержание IgE, не выявлено и аллергической гастроэнтеропатии, так как отсутствует эозинофильная инфильтрация слизистой. Уровень сывороточных альбуминов находится в пределах нормальных показателей, следовательно, нет данных, свидетельствующих об энтеропатии с потерями белка. Отсутствуют также данные о вероятности иммунных реакций типа II (цитотоксической) и типа III (иммунных комплексов), так как не изменяется уровень компонентов в системе комплемента, не обнаруживаются продукты распада после экспозиции к глютену, и не выявляются антитела к глютену. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта могут наступать в первые 12 часов после употребления продукта в пищу, а это для реакции повышенной чувствительности, опосредуемой через клеточный механизм,

то-есть типа IV, слишком короткий интервал времени, кроме того, в слизистой тощей кишки нет характерных изменений. Механизм развития патологии до конца не установлен. Его можно сравнивать с механизмом развития патологии при холере, когда водная диарея появляется вследствие индуцирования аденилциклазы эндотоксином, связывающимся с поверхностным слоем слизистой, не вызывая в нем выраженных изменений [Sharpe, Hynie, 1971], возможно, что некоторые компоненты глютена могут выполнять функцию лектина. Не установлена роль дефектов слизистой оболочки в связывании глютена, которые могут иметь значение при таких ситуациях, как инфекция.

Определенное значение могут иметь наблюдения Anderson с соавт. (1981), они позволяют сделать предположения относительно иных возможных механизмов развития непереносимости к пищевым продуктам. Они указали, что, поскольку лактоза часто вызывает метеоризм, чувство дискомфорта и диарею, то вероятно, что подобными эффектами могут обладать сахара или крахмал. Используя методы определения водорода в системе дыхания, они показали, что почти у всех здоровых лиц не происходит полного всасывания углеводов из обычной белой муки. Они обнаружили, что такая малабсорбция крахмала корригировалась, если из пищи устраняли глютен, и еще более удивительно, что она не возникала вновь, если к продуктам, не содержащим глютена, добавляли глютен. Полное всасывание происходило в отношении сахара и рисовой муки. Поскольку обычная пшеничная белая мука образует гранулы, состоящие из крахмальной сердцевинки, окруженной сетью из протеина, было сделано предположение, что обнаруженные ими факты могут получить объяснение, если допустить, что такие гранулы могут вызывать повреждение, так как из них происходит экстрагирование глютена, и что малабсорбция крахмала из кулинарно необработанной муки является следствием взаимодействия связей между крахмальными и белковыми молекулами пшеничной муки.

Такое объяснение малабсорбции может дать объяснение эффективности диеты с исключением глютена при тропической спру. Разумеется, единственное сообщение по этому поводу еще не исключает наличия у большого числа лиц, и, следовательно, эффективность может быть обусловлена генезом самой патологии [Cascio et al., 1961]. Тем не менее из 10 больных из Пуэрто-Рико, которые в течение 3—10 лет были на диете с исключением глютена, у четырех наступила клиническая ремиссия заболевания и у пяти улучшение гистологической картины при биопсии тощей кишки. Использование в пищу глютена у 11 больных с ремиссией, двое из которых были на рационе с исключением глютена, привело к развитию стеатореи у 7 больных, и при этом были отмечены перекисные изменения слизистой оболочки [Bayless, Swanson, 1964].

В настоящее время получены убедительные доказательства, того, что у больных, страдающих афтозным стоматитом средней

тяжести, не связанным с другими заболеваниями, на диете с исключением глютена может наступать полная ремиссия. У трех из наших больных с диареей, не обусловленной целиакией, и симптомами стоматита наступила полная ремиссия на последующие пять лет [Cooper et al., 1980]. Аналогично наступила ремиссия у пяти из 20 больных с рецидивирующим стоматитом, по сообщению Wray (1981). Он обратил внимание, что базофилы некоторых больных этой группы, не имеющих изменений в слизистой тощей кишки, при инкубации с различными продуктами, в том числе злаковыми и пшеницей, высвобождали гистамин. Вероятность участия иммунологических механизмов у больных с рецидивирующим афтозным стоматитом без целиакии предполагается на основании значительно возросшего количества плазматических клеток в собственной пластинке, что свидетельствует о реакции на антигены из кишечника [Ferguson et al., 1976]. У одной из таких больных при использовании диеты с исключением глютена наступила полная ремиссия всех симптомов. Сообщений о положительном воздействии исключения из питания других продуктов пока нет.

Воспалительные заболевания кишечника

Язвенный колит

Предположение об аллергической природе язвенного колита возникло более 50 лет назад. Предполагали, что в 84% случаев патология связана с употреблением молока, а в 40% молоко является прямым этнологическим фактором [Anderson, 1942]. Это предположение получило подтверждение, когда Truelove (1961) сообщил, что у 13 из 200 больных он наблюдал ремиссию при исключении из питания молока и рецидивы, когда молоко вновь начинали употреблять в пищу.

Предположение об иммунологической основе патологии возникло вследствие того, что у больных чаще обнаруживали антитела к белку молока, чем у лиц контрольной группы [Taylor, Truelove, 1961; Wright, Truelove, 1965b]. Однако это наблюдение не было подтверждено [Sewell et al., 1963; Dudek et al., 1965; Jewell, Truelove, 1972] и причину появления нарушений при употреблении молока стали объяснять гиполактазией [Binder et al., 1964; Pena, Truelove, 1973]. Однако все-таки реакции на употребление молока аллергического генеза встречаются. У младенцев при употреблении молока описаны случаи патологии, сходные с язвенным колитом [Gryboski et al., 1966]. В наших наблюдениях отмечена тяжелая реакция у взрослого больного, которая развивалась в течение трех часов после употребления молока и выражалась значительным повышением температуры, тахикардией, гипотензией и частым стулом. Могут быть обнаружены и другие признаки аллергической реакции, такие как повышение числа эозинофилов в крови и в слизистой кишечника [Wright,

Truelove, 1966; Buckell et al., 1978], хотя в слизистой прямой кишки количество иммуноцитов, содержащих IgE, не повышается [Lloyd et al., 1975]. Уровень сывороточных IgE нормален, а аллергоспецифические тесты (РАСТ) давали отрицательные результаты по отношению к яичному белку, молоку, пшенице, ржан, овсу, рыбе, а также арахису [Jones et al., 1981]. Результаты лечения с применением натрия хромогликата варьировали, некоторые наблюдали улучшение [Heatley et al., 1975; Mani et al., 1976], другие эффективности препарата не отмечали [Buckell et al., 1978; Dronfield, Laneman, 1978]. Недостатком всех наблюдений являлось то, что препарат применяли при сравнительно неактивном процессе и в некоторых случаях одновременно назначали салазопири и стероиды. Поэтому результаты эффективности трудно оценить и тем более исключить положительный эффект.

Попытки связать язвенный колит с другими пищевыми продуктами не оправдали ожидаемых результатов. В одной из работ диета с исключением глютена не дала положительного эффекта [Wright, Truelove, 1965a]. Однако при использовании соевого протеина у взрослых наблюдали случаи диарей с кровоточивостью в прямой кишке, сходные с патологией, развивающейся иногда у младенцев при употреблении молока [Ament, Rubin, 1972].

Болезнь Крона

Значение пищевого фактора в этиологии болезни Крона оценивали в связи с ростом частоты этой патологии в последние годы и объясняли взаимосвязь увеличением потребления пищевых продуктов, высокопереработанных и содержащих пищевые добавки. Возникло предположение о корреляции между употреблением корифлекса и развитием болезни Крона [James, 1977], хотя некоторые работы отрицали такую взаимосвязь [Archer, Harvey, 1978; Rawcliffe, Truelove, 1978]. В этой же связи оценивали важность употребления рафинированного сахара и уменьшение потребления пищевой клетчатки [Silkoff et al., 1980; Thornton et al., 1979]. Как и при язвенном колите, у больных часто возникали стойкие диарей и чувство дискомфорта в животе при употреблении в пищу молока, что можно связывать со снижением активности дисахаридаз в слизистой тощей кишки [Chalfin, Holf, 1967; Dunne et al., 1977]. Следует подчеркнуть, что данных, свидетельствующих о причинно-следственных взаимосвязях между этим заболеванием и каким-нибудь пищевым продуктом, не существует.

О влиянии натрия хромогликата при болезни Крона данных в литературе мало, хотя имеется сообщение об эффективности этого препарата [Henderson, Histon, 1978]. Благоприятное действие диеты с исключением глютена также было отмечено в литературе [Rudman et al., 1971]. Периодически мы используем такую диету, но в двух случаях патологии в форме диффузного еуноплента улучшения не наблюдалось. У двух других больных отмечалось

улучшение общего состояния, уменьшение кожных проявлений и облегчение симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта, у этих больных наблюдали герпетIFORMный дерматит (при нормальной картине биопсии тощей кишки и отложениях IgA в коже). Значение этих наблюдений интерпретировать трудно, так как диета с исключением глютена всегда дает симптоматическое улучшение благодаря неспецифическим эффектам, таким как уменьшение метеоризма, вздутия, отрыжки.

Использование элементарных диет у семи больных с диффузным енонотептом привело к снижению потерь белка и повышению уровня сывороточных альбуминов [Logan et al., 1981]. Эти диеты практически не содержат пищевых аллергенов, что и является основным их ценным качеством. Однако в работе нет данных о содержании цинка и магния в организме больных, а также об их содержании в составе элементарной диеты. Оба эти элемента имеют особенно важное значение в метаболизме белков у истощенных больных с болезнью Крона. Важно тем не менее, что эти наблюдения доказали, что корректирование диеты при болезни Крона может иметь большую клиническую ценность.

Наше собственное наблюдение над 500 клиническими случаями этой патологии послужило поводом считать, что больным следует рекомендовать в пищу продукты, которые им нравятся, и не следует использовать пищу, которая не доставляет удовольствия, следует более тщательно наблюдать за реакцией при использовании в пищу молока и молочных продуктов, капустных изделий, апельсина и других фруктов с высоким содержанием клетчатки, которые могут провоцировать кишечные колики. Наиболее опасными являются молоко, сыр, яйца и томаты.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- As K. The diagnosis of hypersensitivity to ingested foods. Reliability of skin prick testing and the radioallergosorbent test with different materials. — *Clinical Allergy*, 1978, 8, 39—50.
- Ament M. E., Rubin C. E. Soy protein. Another cause of the flat lesion. — *Gastroenterology*, 1972, 62, 227—234.
- Anand B. S., Piris J., Jerrome D. W., Offord R. E., Truelove S. C. The timing of histological damage following a single challenge with gluten in treated coeliac disease. — *Quarterly Journal of Medicine*, 1981, 50, 83—93.
- Anand B. S., Truelove S. C. Skin test for coeliac disease using a subfraction of gluten. — *Lancet*, 1977, 1, 118—120.
- Andersen D. H. Coeliac syndrome: relationship of coeliac disease, starch intolerance and steatorrhoea. — *Journal of Paediatrics*, 1947, 30, 564—582.
- Anderson I. H., Levine A. S., Levitt M. D. Incomplete absorption of the carbohydrate in all-purpose flour. — *New England Journal of Medicine*, 1981, 304, 891—892.
- Andersen A. F. R. Ulcerative colitis—an allergic phenomenon. — *American Journal of Digestive Disease*, 1942, 9, 91—98.
- Archer L. N. J., Harvey R. F. Breakfast and Crohn's disease—II.—*Brit. Med. J.*, 1978, 3, 540.
- Ashkenazi A., Krasilowsky D., Levin S., Idar D., Kallian M., Or A., Giant Y.,

- Halperin B.* Immunogenic reactions of psychotic patients to fractions of gluten. — *American Journal of Psychotherapy*, 1979, 10, 1306—1309.
- Asquith P.* Adult coeliac disease. A clinical, morphological and immunological study. MD thesis, Birmingham University, 1970.
- Asquith P.* Immunology. — *Clinics in Gastroenterology*, 1974, 3, 213—234.
- Asquith P., Thompson R. A., Cooke W. T.* Serum immunoglobulins in adult coeliac disease. — *Lancet*, 1969, 2, 129—131.
- Austad W. I., Cornes J. S., Gough K. R., McCarthy C. F., Read A. E.* Steatorrhoea and malignant lymphoma. The relationship of malignant tumours of lymphoid tissue and coeliac disease. — *American Journal of Digestive Disease*, 1967, 12, 475—490.
- Baker A. L., Rosenberg I. H.* Refractory sprue: recovery after removal of non-gluten dietary proteins. — *Annals of Internal Medicine*, 1978, 89, 505—508.
- Baker P. G., Read A. E.* Positive skin reactions to gluten in coeliac disease. — *Quarterly Journal of Medicine*, 1976, 45, 603—610.
- Baklien K., Brandtzaeg P., Fausa O.* Immunoglobulins in jejunal mucosa and serum in patients with adult coeliac disease. — *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 1977, 12, 149—159.
- Baldo B. A., Wrigley C. W.* IgE antibodies to wheat flour components Studies with sera from subjects with baker's asthma or coeliac condition. — *Clinical Allergy*, 1978, 8, 109—124.
- Bayless T. M., Swanson V. L.* Comparison of tropical sprue and adult coeliac disease (non-tropical sprue). — *Gastroenterology*, 1964, 46, 731.
- Benn A., Cooke W. T.* Intraluminal pH of duodenum and jejunum in fasting subjects with normal and abnormal gastric or pancreatic function. — *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 1971, 6, 313—317.
- Berill W. T., Eade O. E., Fitzpatrick P. F., Hyde I., MacLeod W. M., Wright R.* Bird fancier's lung and jejunal villous atrophy. — *Lancet*, 1975, 2, 1006—1008.
- Binder H. J., Gryboski J. D., Thayer W. R., Spiro H. M.* Intolerance to milk in ulcerative colitis. — *American Journal of Digestive Disease*, 1964, 11, 858—864.
- Blainey J. D., Cooke W. T., Quinton A., Scott K. W.* The measurement of total exchangeable potassium in man with particular reference to patients with steatorrhoea. — *Clinical Science*, 1954, 13, 165—176.
- Blair J. A., Matty A. J.* Acid microclimate in intestinal absorption. — *Clinics in Gastroenterology*, 1974, 3, 183—197.
- Bleumink E.* Food allergy and the gastrointestinal tract. — *Immunology of the Gastrointestinal Tract* (ed. P. Asquith). Churchill-Livingstone, Edinburgh, 1979, 195—213.
- Bolin T. D.* Use of oral sodium cromoglycate in persistent diarrhoea. — *Gut*, 1980, 21, 50.
- Buckell N. A., Gould S. R., Day D. W., Lennard-Jones J. E., Edwards A. M.* Controller trial of sodium cromoglycate in chronic persistent ulcerative colitis. — *Gut*, 1978, 19, 1140—1143.
- Bullen A. W., Holl R., Gowland G., Losowsky M. S.* Immunity and the hyposplenism of coeliac disease. — *Gut*, 1977, 18, 961—962.
- Bullen A. W., Hall R., Gowland G., Rajah S., Losowsky M. S.* Hyposplenism, adult coeliac disease and autoimmunity. — *Gut*, 1981, 22, 28—33.
- Bullen A. W., Losowsky M. S.* Cell mediated immunity to gluten fraction III in adult coeliac disease. — *Gut*, 1976, 17, 813.
- Cancio M., Rodrigues-Molina R., Asenho C. F.* Gluten and tropical sprue. — *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 1961, 10, 783—789.
- Carter C., Sheldon W., Walker C.* The inheritance of coeliac disease. — *Annals of Human Genetics*, 1959, 23, 266—278.
- Chalfin D., Holt P. R.* Lactase deficiency in ulcerative colitis, regional enteritis and viral hepatitis. — *American Journal of Digestive Disease*, 1976, 12, 81—87.
- Challacombe D. N., Dawkins P. D., Baker P.* Increased tissue concentrations of 5-hydroxytryptamine in duodenal mucosa of patients with coeliac disease. — *Gut*, 1977, 18, 882—886.

- Challacombe D. N., Edwards J. P., Baylis J. M.* Histamine release in post challenge coeliac disease. — *Lancet*, 1980, 1, 202.
- Ciclitira P. J., Hunter J. O., Lennox E. S.* Clinical testing of bread made from nullisomic GA wheats in coeliac patients. — *Lancet*, 1980, 2, 234—235.
- Collin-Williams C., Chiu A. W., Varga E. A.* The relationship of atopic disease and immunoglobulin levels with special reference to selective IgA deficiency. — *Clinical Allergy*, 1971, 1, 381—386.
- Cooke W. T.* Water and electrolyte upsets in the steatorrhoea syndrome. — *Journal of the Mount Sinai Hospital*, 1975, 24, 221—231.
- Cooke W. T.* Neurological manifestation of malabsorption. — In: *Handbook of Clinical Neurology* (ed. H. L. Klawans). North Holland Publishing Company, Amsterdam, 1976, 28, 225—241.
- Cooke W. T., Holmes G. K. T.* Non-responsive coeliac disease. — *British Medical Journal*, 1977, 2, 1415.
- Cooke W. T., Johnson A. G., Wolff A. L.* Vital staining and electron microscopy of the intramuscular nerve endings in the neuropathy of adult coeliac disease. — *Brain*, 1968, 89, 663—682.
- Cooke W. T., Smith W. T.* Neurological disorders associated with adult coeliac disease. — *Brain*, 1966, 89, 683—722.
- Cooke W. T., Thomas G., Mangal D., Cross H.* Observations of the fecal extraction of total solids, nitrogen, sodium, potassium, water and fat in the steatorrhoea syndrome. — *Clinical Science*, 1953, 12, 223—234.
- Cooper B. T., Holmes G. K. T., Cooke W. T.* Coeliac disease and immunological disorders. — *British Medical Journal*, 1978, 1, 537—539.
- Cooper B. T., Holmes G. K. T., Ferguson R., Cooke W. T.* Coeliac disease and malignancy. — *Medicine (Baltimore)*, 1980a, 59, 249—261.
- Cooper B. T., Holmes G. K. T., Ferguson R., Thompson R. A., Allan R. N., Cooke W. T.* Gluten-sensitive diarrhoea without evidence of coeliac disease. — *Gastroenterology*, 1980b, 79, 801—806.
- Cornell H. J., Rolles C. J.* Further evidence of a primary mucosal defect in coeliac disease. — *Gut*, 1978, 19, 253—259.
- Dahl R.* Wheat sensitive—but not coeliac. — *Lancet*, 1979, 1, 44—45.
- F Davidson G. P., Rownley R. R. W.* Structural and functional abnormalities of the small intestine due to nutritional folic acid deficiency in infancy. — *Journal of Paediatrics*, 1977, 90, 590—594.
- Davidson I. S. P., Fountain J. R.* Incidence of the sprue syndrome with some observations on the natural history. — *Brit. Med. J.*, 1950, 1, 1157—1161.
- Dicke W. K.* Coeliakie een onderzoek naar de nadelige invloed van sommige graansoorten op de lijder aan coeliakie. Doctoral Thesis. University of Utrecht, Netherlands, 1950.
- Doe W. F., Booth C. C., Brown D. L.* Evidence for complement binding immune complexes in adult coeliac disease and Crohn's disease and ulcerative colitis. — *Lancet*, 1973, 1, 402—403.
- Doe W. F., Henry K., Booth C. C.* Complement in coeliac disease. — In: *Coeliac Disease* (eds W. T. J. M. Hekkens and A. S. Pena). Stenfert Kroese, Leiden, 1974, 189—96.
- Dohan F. C.* Cereals and schizophrenia: data and hypothesis. — *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 1966, 42, 125—152.
- Dohan F. C., Glasberger J. C.* Relapsed schizophrenics: earlier discharge from hospital after cereal-free milk-free diet. — *American Journal of Psychiatry*, 1973, 130, 685—688.
- Doherty M., Barry R. E.* Gluten induced mucosal changes in subjects without overt small bowel disease. — *Lancet*, 1981, 1, 517—520.
- Douglas A. P.* The binding of a glycopeptide component of wheat gluten in intestinal mucosa of normal and coeliac human subjects. — *Clinica. Chimica Acta*, 1976, 73, 357—361.
- Douglas A. P., Crabbe P. A., Hobbs J. R.* Immunolochemical studies of the serum, intestinal secretions and intestinal mucosa in patients with adult coeliac disease and other forms of coeliac syndrome. — *Gastroenterology*, 1970, 59, 414—425.

- Dunne W. T. R. Gluten and lymphocyte sensitisation in coeliac disease. — *Lancet*, 1976, 2, 1353.
- Dronfield M. W., Langman M. J. Comparative trial of sulphasalazine and oral sodium cromoglycate in the maintenance of remission in ulcerative colitis. — *Gut*, 1978, 19, 1136—1139.
- Dudek B., Spiro H. M., Thayer W. R. A study of ulcerative colitis and circulating antibodies to milk protein. — *Gastroenterology*, 1965, 49, 433—547.
- Dunne W. T., Cooke W. T., Allan R. N. Enzymatic and morphometric evidence for Crohn's disease as a diffuse lesion of gastrointestinal tract. — *Gut*, 1977, 18, 290—294.
- Eade O. E., Lloyd R. S., Lang C., Wright R. IgA and IgG reticulin antibodies in coeliac and non-coeliac patients. — *Gut*, 1977, 18, 991—993.
- Egan-Mitchell B., Fottrell P. F., McNicholl B. Early or pre-coeliac mucosa: development of gluten enteropathy. — *Gut*, 1981, 22, 65—69.
- Ewart J. A. D. Chemistry of wheat proteins. — In: *Coeliac Disease* (eds C. C. Booth and Dowling R. H.). Churchill-Livingstone, Edinburgh, 1970, 1—9.
- Falchuk Z. M., Katz A. J. Organ culture model of gluten-sensitive enteropathy. — In: *Perspectives in Coeliac Disease* (eds N. McNicholl, C. F. McCarthy, P. F. Fottrell). M. T. P. Press, Lancaster, 65—72.
- Falchuk Z. M., Strober W. Increased jejunal immunoglobulin synthesis in patients with non-tropical sprue as measured by a solid phase immunoadsorption technique. — *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 1972, 79, 1004—1013.
- Falchuk Z. M., Strober W. Gluten sensitive enteropathy: synthesis of antigliadin antibody in vitro. — *Gut*, 1974, 15, 947—952.
- Faux A., Hendrick D. J., Anand B. S. Precipitins to different avian serum antigens in bird fancier's lung and coeliac disease. — *Clinical Allergy*, 1978, 8, 101—108.
- Ferguson A. Lymphocytes in coeliac disease. — In: *Coeliac Disease* (eds W. T. J. M., Hekkens, A. S. Pena). Stenfert Kroese, Leiden, 1974, 265—276.
- Ferguson A., Carswell F. Precipitins to dietary proteins in serum and upper intestinal secretions of coeliac children. *British Medical Journal*, 1972, 1, 75—77.
- Ferguson A., Hutton M. M., Maxwell J. D., Murray D. Adult coeliac disease in hyposplenic patients. — *Lancet*, 1970, 1, 163—164.
- Ferguson A., Jarrett E. E. E. Hypersensitivity reactions in the small intestine. I. Thymus dependence of experimental partial villous atrophy. — *Gut*, 1965, 114—117.
- Ferguson A., McClure J. P., MacDonald T. T., Holden R. J. Cell mediated immunity to gliadin within the small intestinal mucosa in coeliac disease. — *Lancet*, 1975, 1, 895—897.
- Ferguson A., Murray D. Quantitation of intraepithelial lymphocytes in human jejunum. — *Gut*, 1971, 12, 988—994.
- Ferguson A., Parrott D. M. V. Histopathology and time course of rejection of allografts of mouse small intestine. — *Transplantation*, 1973, 15, 546—554.
- Ferguson R., Asquith P., Cooke W. T. The jejunal cellular infiltrate in coeliac disease complicated by lymphoma. — *Gut*, 1974, 15, 458—461.
- Ferguson R., Basu M. K., Asquith P., Cooke W. T. Jejunal mucosal abnormalities in patients with recurrent aphthous ulceration. — *British Medical Journal*, 1976, 1, 11—13.
- Ferguson R., Holmes G. K. T., Cooke W. T. Coeliac disease, fertility and pregnancy. — *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 1982, 17, 65—68.
- Fordtran J. S., Rector F. C., Locklear T. W., Ewton M. F. Water and solute movement in the small intestine of patients with sprue. — *Journal of Clinical Investigation*, 1976, 46, 287—298.
- Freier S., Berger H. Disodium cromoglycate in gastrointestinal protein intolerance. — *Lancet*, 1973, 1, 913—915.
- Freidman M., Hare P. J. Gluten sensitive enteropathy and eczema. — *Lancet*, 1965, 1, 521—524.

- Fry L., Seah P. P., Harper P. G., Hoffbrand A. V., McMinn R. M. H. The small intestine in dermatitis herpetiformis. — *Journal of Clinical Pathology*, 1974, 27, 817—824.
- Fry L., Seah P. P., McMinn R. M. H., Hoffbrand A. V. Lymphocytic infiltration of epithelium in diagnosis of gluten sensitive enteropathy. — *British Medical Journal*, 1972, 3, 371—374.
- Fry L., Swain F., Leonard J., McMinn R. M. H. Disodium cromoglycate in dermatitis herpetiformis. — *British Journal of Dermatology*, 1981, 105, 83—86.
- Gee S. On the coeliac affection. *St. Bartholomew's Hospital Reports*, 1888, 24, 17—20.
- Groll A., Candy D. C. A., Preece M. A., Tanner J. M., Harries J. T. Short stature as the primary manifestation of coeliac disease. — *Lancet*, 1980, 2, 1097—1099.
- Grybosky J. D., Burkle F., Hillman R. Milk induced colitis in an infant. — *Paediatrics*, 1966, 38, 299—302.
- Haeney M. R., Asquith P. Inhibition of leucocyte migration by α -gliadin in patients with gastrointestinal disease: its specificity with respect to α -gliadin and coeliac disease. — In: *Perspectives in Coeliac Disease* (eds B. McNicoll, C. F. McCarthy and P. F. Fottrell). MTP Press, Lancaster, 1978, 229—242.
- Harris O. D., Cooke W. T., Thompson H., Waterhouse J. A. H. Malignancy in adult coeliac disease and idiopathic steatorrhoea. — *American Journal of Medicine*, 1967, 42, 899—912.
- Heatley R. V., Calcraft B. J., Rhodes J., Owen E., Evans B. K. Disodium cromoglycate in the treatment of chronic proctitis. — *Gut*, 1975, 16, 559—563.
- Heiner D. C., Lahey M. E., Wilson J. F., Gerrard J. W., Schwachman H., Khaw K. T. Precipitins to antigens of wheat and cow's milk in coeliac disease. — *Journal of Pediatrics*, 1962, 61, 813—830.
- Hemmings W. A., Williams E. W. Transport of large breakdown products of dietary protein through the gut wall. — *Gut*, 1978, 19, 715—723.
- Henderson A., Hishon S. Crohn's disease responding to oral disodium cromoglycate. — *Lancet*, 1978, 1, 109—110.
- Hendrick D. J., Faux J. A., Anand B., Piris J., Marshall R. Is the bird fancier's lung associated with coeliac disease? — *Thorax*, 1978, 33, 425—428.
- Hepner G. W., Jowsey J., Arnand C., Gordon S., Black J., Roginsky M., Moo H. F., Young J. F. Osteomalacia and coeliac disease. Response to 25 hydroxy vitamin D. — *American Journal of Medicine*, 1978, 65, 1015—1020.
- Hobbs J. R., Hepner G. W. Deficiency of γ M in coeliac disease. — *Lancet*, 1968, 1, 217—220.
- Hodgson H. J. F., Davis R. J., Gent A. E., Hodson M. E. Atopic disorders and adult coeliac disease. — *Lancet*, 1976, 1, 115—117.
- Hoffbrand A. V. Anaemia in adult coeliac disease. — *Clinics in Gastroenterology*, 1974, 3, 71—89.
- Honnander D., Muralidhara K. S., Zimmerman A. Vitamin D3 intestinal absorption in vivo: influence of fatty acids, bile salts and perfusate pH on absorption. — *Gut*, 1979, 19, 267—272.
- Holmes G. K. T., Asquith P., Cooke W. T. Cell mediated immunity to gluten fraction III in adult coeliac disease. — *Clinical and Experimental Immunology*, 1976, 24, 259—265.
- Holmes G. K. T., Asquith P., Stokes P. L., Cooke W. T. Cellular infiltrate of jejunal biopsies in adult coeliac disease in relation to gluten withdrawal. — *Gut*, 1974, 15, 278—283.
- Holmes G. K. T., Stokes P. L., Sorahan T. M., Prior P., Waterhouse J. A. H., Cooke W. T. Coeliac disease, gluten free diet and malignancy. — *Gut*, 1976, 17, 612—619.
- Hood J., Mason A. M. S. Diffuse pulmonary disease with transfer defect occurring with coeliac disease. — *Lancet*, 1970, 1, 445—448.
- Housley J., Asquith P., Cooke W. T. Immune response to gluten in adult coeliac disease. — *British Medical Journal*, 1969, 2, 159—161.

- Howland J. Prolonged intolerance to carbohydrates. — Transactions of the American Pediatric Society, 1921, 33, 11—19.
- Isaacson P., Wright D. H. Intestinal lymphoma associated with malabsorption. — Lancet, 1978, 1, 67—70.
- Jackson P. G., Lessof M. H., Baker R. W. R., Ferrett J., MacDonald D. M. Intestinal permeability in patients with eczema and food allergy. — Lancet, 1981, 1, 1285—1286.
- James A. H. Breakfast and Crohn's disease. — British Medical Journal, 1977, 1, 943—945.
- Jewell D. P., Truelove S. C. Circulating antibodies to cow's milk proteins in ulcerative colitis. — Gut, 1972, 13, 796—801.
- Lonas A. Wheat sensitive—but not coeliac. — Lancet, 1978, 2, 1047.
- Jones D. B., Kerr G. D., Parker J. H., Wilson R. S. E. Dietary allergy and specific IgE in ulcerative colitis. — Journal of the Royal Society of Medicine, 1981, 74, 292—293.
- Kasarda D. D., Bernadin J. E., Qualset C. O. Relationship of gliadin protein components to chromosomes in hexaploid wheats (*Triticum aestivum* L.). — Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 1976, 73, 3646.
- Katz S. I., Strober W. The pathogenesis of dermatitis herpetiformis. — Journal of Investigative Dermatology, 1978, 70, 63—75.
- Kazer H. Diagnose und klinik der coeliakie. — Annales Paediatrica, 1961, 197, 320—334.
- Kesavan V., Noronha J. M. An ATPase dependant radiosensitive acidic microclimate essential for intestinal folate absorption. — Journal of Physiology, 1978, 280, 1—7.
- Klein N. C., Hargrove R. L., Sleisenger M. H., Jeffries G. H. Eosinophilic gastroenteritis. — Medicine (Baltimore), 1970, 49, 299—319.
- Kocoshis S., Gryboski J. D. Use of cromolyn in combined gastrointestinal allergy. — Journal of the American Medical Association, 1979, 242, 1169—1173.
- Kosnai I., Kuitunen P., Siimes M. A. Iron deficiency in children with coeliac disease on treatment with gluten free diet. Role of intestinal blood loss. — Archives of Disease in Childhood, 1979, 54, 375—378.
- Krainick H. G., Debatin F., Gautier E., Tobler R., Velasco J. A. Additional research on the injurious effect of wheat flour in coeliac disease. I. Acute gliadin reaction—gliadin shock. — Helvetica Paediatrica Acta, 1958, 13, 432—454.
- Kuitenen P., Visakorpi J. K., Savilahti E., Pelkonen P. Malabsorption syndrome with cow's milk intolerance. Clinical findings and course in 54 cases. — Archives of Disease in Childhood, 1975, 50, 351—356.
- Lancaster-Smith M., Kumar P. J., Dawson A. M. The cellular infiltrate of the jejunum in adult coeliac disease and dermatitis herpetiformis following the reintroduction of dietary gluten. — Gut, 1975, 16, 683—688.
- Lancaster-Smith M., Kumar P. J., Makrs R., Clark M. L., Dawson A. M. Jejunal mucosal immunoglobulin-containing cells and jejunal fluid immunoglobulins in adult coeliac disease and dermatitis herpetiformis. — Gut, 1974, 15, 371—376.
- Lancaster-Smith M., Packer S., Kumar P. J., Harries J. T. Cellular infiltration of the jejunum after reintroduction of dietary gluten in children with treated coeliac disease. — Journal of Clinical Pathology, 1976a, 29, 587—591.
- Lancaster-Smith M., Packer S., Kumar P. J., Harries J. T. Immunological phenomena in the jejunum and serum after reintroduction of dietary gluten in children with treated coeliac disease. — Journal of Clinical Pathology, 1975b, 29, 592—597.
- Lancaster-Smith M., Perrin J., Swarbrick E. T., Wright J. T. Coeliac disease and autoimmunity. — Postgraduate Medical Journal, 1974, 50, 45—48.
- Leeming R. J., Blair J. A. Serum crithidia levels in disease. — Biochemical Medicine, 1980, 23, 122—125.
- Leeming R. J., Blair J. A., Melikian V., O'Gorman D. J. Biopterin derivatives

- in human body fluids and tissues. — *Journal of Clinical Pathology*, 1976, 29, 444—451.
- Leinbach G. E., Rubin C. E. Eosinophilic gastroenteritis: a simple reaction to food allergens. — *Gastroenterology*, 1970, 59, 874—889.
- Lloyd G., Green F. H. Y., Fox H., Mani V., Turnberg L. A. Mast cells and immunoglobulin E in inflammatory bowel disease. — *Gut*, 1975, 16, 861—866.
- Loeb P. M., Strober W., Falchuk Z. M., Laster L. Incorporation of L-Leucine ¹⁴C into immunoglobulins by jejunal biopsies of patients with coeliac sprue and other gastrointestinal diseases. — *Journal of Clinical Investigation*, 1971, 50, 559—569.
- Logan R. F. A., Gillon J., Ferrington G., Ferguson A. Reduction of gastrointestinal protein loss by elemental diet in Crohn's disease of the small bowel. — *Gut*, 1981, 22, 383—387.
- Lucas M. L., Cooper B. T., Lei F. H., Johnson I. T., Holmes G. K. T., Blair J. A., Cooke W. T. Acid microclimate in coeliac and Crohn's disease; a model for folate malabsorption. — *Gut*, 1978, 19, 735—742.
- MacDonald T. T., Ferguson A. Hypersensitivity reactions in the small intestine. Effect of allograft rejection on mucosal architecture and lymphoid cell infiltrate. — *Gut*, 1976, 17, 81—91.
- MacDonald W. C., Dobbins W. O., Rubin C. E. Studies of the familial nature of coeliac sprue using biopsy of the small intestine. — *New England Journal of Medicine*, 1965, 272, 448—456.
- MacLaurin B. P., Cooke W. T., Ling N. R. Impaired lymphocyte reactivity against tumour cells in patients with coeliac disease. — *Gut*, 1971, 12, 794—800.
- Magalhaes A. F. N., Peters T. J., Doe W. F. Studies on the nature and significance of connective tissue antibodies in adult coeliac disease and Crohn's disease. — *Gut*, 1974, 15, 284—288.
- Mallas E. G., Williamson N., Copper B. T., Cooke W. T. IgA class reticulin antibodies in relatives of patients with coeliac disease. — *Gut*, 1977, 18, 647—650.
- Mani V., Lloyd G., Green F. H. Y., Fox H., Turnberg L. A. Treatment of ulcerative colitis with oral disodium cromoglycate. — *Lancet*, 1976, 1, 439—441.
- Marsh G. W., Stewart J. S. Splenic function in adult coeliac disease. — *British Journal of Haematology*, 1970, 19, 445—457.
- Mawhinney J., Tomkin G. H. Gluten enteropathy associated with selective IgA deficiency. — *Lancet*, 1971, 2, 121—124.
- McCarthy C. F., Fraser I. D., Evans K. T., Read A. E. Lymphoreticular dysfunction in idiopathic steatorrhoea. — *Gut*, 1966, 7, 140—148.
- McNeish A. S., Anderson C. M. The disorder in childhood. — *Clinics in Gastroenterology*, 1974, 3, 127—144.
- McNicholl B., Egan-Mitchell B., Fottrell P. E. Variability of gluten tolerance in treated childhood coeliac disease. — *Gut*, 1979, 20, 126—132.
- Melvin K. E. W., Hepner G. W., Bordier P., Neale G., Joplin G. F. Calcium metabolism and bone pathology in adult coeliac disease. — *Quarterly Journal of Medicine*, 1970, 39, 83—113.
- Misra R. C., Kasthuri D., Chuttani H. K. Adult coeliac disease in the tropics. — *British Medical Journal*, 1966, 2, 1230—1232.
- Mohammed I., Holborow E. J., Fry L., Thompson B. R., Hoffbrand A. V., Stewart J. S. Multiple immune complexes and hypocomplementaemia in dermatitis herpetiformis and coeliac disease. — *Lancet*, 1976, 2, 487—490.
- Montgomery R. D., Shearer A. C. I. The cell population of the upper jejunal mucosa in tropical sprue and post-infective malabsorption. — *Gut*, 1974, 15, 387—391.
- Moss A. J., Waterhouse C., Terry R. Gluten sensitive enteropathy with osteomalacia but without steatorrhoea. — *New England Journal of Medicine*, 1965, 272, 825—830.
- Mowbray J. F., Hoffbrand A. V., Holborow E. J., Seah P. P., Fry L. Circulating immune complexes in dermatitis herpetiformis. — *Lancet*, 1973, 1, 400—402.

- Mylotte M., Egan-Mitchell B., McCarthy C. F., McNicholl B.* Coeliac disease in the West of Ireland. — *British Medical Journal*, 1973, 3, 498—499.
- Nassim J. R., Saville P., Cooke P., Mulligan L.* The effects of vitamin D and gluten free diet in idiopathic steatorrhoea. — *Quarterly Journal of Medicine*, 1958, 28, 141—162.
- O'Donoghue D. P., Swarbrick E. T., Kumar P. J.* Type I hypersensitivity reactions in coeliac disease. — *Gastroenterology*, 1979, 76, 1211.
- Padykula H. A., Strauss E. W., Ladman A. J., Gardner F. H.* A morphological and histochemical analysis of the human jejunal epithelium in nontropical sprue. — *Gastroenterology*, 1961, 40, 735—765.
- Parsons L. G.* Coeliac disease. — *American Journal of Diseases of Children*, 1932, 43, 1293—1346.
- Paulley J. W.* Observations on the aetiology of idiopathic steatorrhoea, jejunal and lymph node biopsies. — *British Medical Journal*, 1954, 2, 1318—1321.
- Paulley J. W.* Emotion and personality aetiology of steatorrhoea. — *American Journal of Digestive Disease*, 1959, 4, 352—360.
- Pena A. S., Mann D. L., Hague N. E., Heck J. A., Van Leeuwen A., Van Rod J. J.* Genetic basis of gluten sensitive enteropathy. — *Gastroenterology*, 1978, 75, 230—235.
- Pena A. S., Truelove S. C.* Hypolactasia and ulcerative colitis. — *Gastroenterology*, 1973, 64, 400—404.
- Phelan J. J., Stevens F. M., McNicholl B., Forttrell P. F., McCarthy C. F.* Coeliac Disease: The Abolition of Gliadin toxicity by enzymes from *Aspergillus niger*. *Clinical Science and Molecular Medicine*, 1977, 53, 35—43.
- Pock-Steen O. C.* The role of gluten, milk and other dietary proteins in chronic of intermittent dyspepsia. — *Clinical Allergy*, 1973, 3, 373—383.
- Poynton F. J., Armstrong R. R., Nabarro D. N.* A contribution to the study of group of cases of chronic recurrent diarrhoea in childhood. — *British Journal of Childhood Diseases*, 1914, 11, 145—155, 193—201.
- Rawcliffe P. M., Truelove S. C.* Breakfast and Crohn's disease. — I. *British Medical Journal*, 1978, 3, 539—540.
- Reunala T., Blomquist K., Tarpila S., Halme H., Kansas K.* Gluten free diet in dermatitis herpetiformis. I. Clinical response of skin lesions in 81 patients. — *British Journal of Dermatology*, 1977, 97, 437—480.
- Rudman D., Galambos J. T., Wenger J., Achord J. L.* Adverse effects of dietary gluten in four patients with regional enteritis. — *American Journal of Clinical Nutrition*, 1971, 24, 1068—1073.
- Schedl H. P., Clifton J. A.* Solute and water absorption by the human small intestine. — *Nature*, 1963, 199, 1264—1267.
- Scott B. B., Losowsky M. S.* Coeliac disease. A cause of various associated diseases? — *Lancet*, 1975, 2, 956—957.
- Scott B. B., Losowsky M. S.* Cell mediated autoimmunity in coeliac disease. — *Clinical and Experimental Immunology*, 1976, 26, 243—246.
- Seah P. P., Fry L., Mazaheri M. R., Mowbray J. F., Hoffbrand A. V., Holborow E. J.* Alternate pathway complement fixation by IgA in the skin in dermatitis herpetiformis. — *Lancet*, 1973, 2, 175—177.
- Sencer W.* Neurological manifestations in the malabsorption syndrome. — *Journal of the Mount Sinai Hospital*, 1957, 24, 331—345.
- Sewell P., Cooke W. T., Cox E. V., Meynell M. J.* Milk intolerance in gastrointestinal disorders. — *Lancet*, 1963, 2, 1132—1135.
- Sharpe G. W. G., Hynie S.* Stimulation of intestinal adenocyclase by cholera toxin. — *Nature*, 1971, 229, 266—269.
- Sheldon W.* Coeliac disease: a relation between dietary starch and fat absorption. — *Archives of Disease in Childhood*, 1949, 24, 81—87.
- Sheldon W.* Coeliac disease. — *Pediatrics*, 1959, 23, 132—145.
- Shenoi P. M., Smith B. J., Davidson S.* Massive removal of small bowel during criminal abortion. — *British Medical Journal*, 1966, 2, 929—931.
- Shiner M., Ballard J.* Antigen-antibody reactions in jejunal mucosa in childhood coeliac disease after gluten challenge. — *Lancet*, 1972, 1, 1202—1205.
- Shiner R. J., Ballard J.* Mucosal secretory IgA and secretory piece in adult coeliac disease. — *Gut*, 1973, 14, 778—783.

- Sikora K., Anand B. S., Truelove S. C., Ciclitira P. J., Offord R. E. Stimulation of lymphocytes from patients with coeliac disease by a subfraction of gluten. — *Lancet*, 1976, 2, 389—391.
- Silkoff K., Hallak A., Yegena L., Rozen P., Mayberry J. F., Rhodes J., Newcombe R. G. Consumption of refined carbohydrate by patients with Crohn's disease in Tel-Aviv-Yato. — *Postgraduate Medical Journal*, 1980, 56, 842—846.
- Smith I., Clayton B. E., Wolff O. H. New variant of phenylketonuria with progressive neurological illness unresponsive to phenylalanine restriction. — *Lancet*, 1975, 1, 1108—1111.
- Sterchi E. E., Woodley J. F. Peptides of the human intestinal brush border membrane. — In: *Perspectives in Coeliac Disease* (eds B. McNichol, C. F. McCarthy, F. P. Fortrell). MTP Press, Lancaster, 1978, 437—449.
- Stevens F. M., Lloyd R. S., Geraghty S. M. J., Reynolds M. T. G., Sarsfield M. J., McNichol B., Fortrell P. F., Wright R., McCarthy C. F. Schizophrenia and coeliac disease—nature of the relationship. — *British Journal of Psychological Medicine*, 1977, 7, 259—263.
- Still G. F. Coeliac disease. — *Lancet*, 1918, 163—166, 193—197, 227—229.
- Stokes P. L., Asquith P., Holmes G. K. T., Mackintosh P., Cooke W. T. Histocompatibility antigens associated with adult coeliac disease. — *Lancet*, 1972, 2, 162—164.
- Sokes P. L., Ferguson R., Holmes G. K. T., Cooke W. T. Familial aspects of coeliac disease. — *Quarterly Journal of Medicine*, 1976, 45, 567—582.
- Stokes P. L., Holmes G. K. T., Smith B. J. Immunoglobulin levels in families with coeliac disease. — *Lancet*, 1972, 2, 608.
- Swinson C. M., Levi A. J. Is coeliac disease underdiagnosed? — *British Medical Journal*, 1980, 281, 1258—1260.
- Taylor K. B., Thompson D. L., Truelove S. C., Wright R. An Immunological study of coeliac disease and idiopathic steatorrhoea. — *British Medical Journal*, 1961, 2, 1727—1731.
- Taylor K. B., Truelove S. C. Circulating antibodies to milk proteins in ulcerative colitis. — *British Medical Journal*, 1961, 2, 924—929.
- Teisberg P., Fausa O., Baklien K., Akesson I. Complement system studies in adult coeliac disease. — *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 1977, 12, 873—876.
- Thornton J. R., Emmett P. M., Heaton K. W. Diet and Crohn's disease: characteristics of pre-illness diet. — *British Medical Journal*, 1979, 2, 762—764.
- Townley R. R., Anderson C. M. Coeliac disease. A review. — *Ergebnisse der Inneren Medizin und Kinderheilkunde*, 1967, 26, 1—44.
- Trewby P. N., Chipping P. M., Palmer S. J., Roberts P. D., Lewis S. M., Stewart J. S. Splenic atrophy in adult coeliac disease: is it reversible? — *Gut*, 1981, 22, 628—632.
- Truelove S. C. Ulcerative colitis provoked by milk. — *British Medical Journal*, 1961, 1, 154—160.
- Van de Kamer J. H., Weijers H. A., Dicke W. K. Coeliac disease. IV. An investigation into the injurious constituents of wheat in connection with their action on patients with coeliac disease. — *Acta Paediatrica Scandinavica*, 1953, 42, 223—231.
- Visakorpi J. K. Milk Allergy and gastrointestinal tract in children. In: *Immunology of the Gastrointestinal Tract* (ed. P. Asquith). Churchill — Livingstone, Edinburgh, 1979, 183—194.
- Volpe R. The role of autoimmunity in hypoendocrine and hyperendocrine function. — *Annals of Internal Medicine*, 1977, 87, 86—99.
- Walia B. N. S., Sidhu J. K., Tandon B. N., Ghai O. P., Bhargava S. Coeliac disease in North Indian Children. — *British Medical Journal*, 1966, 2, 1233—1234.
- Wall A. J., Douglas A. P., Booth C. C., Pearse A. G. E. Response of the jejunal mucosa in adult coeliac disease to oral prednisolone. — *Gut*, 1970, 11, 7—14.

- Wattenberg L. W. Carcinogenic-detoxifying mechanisms in the gastrointestinal tract. — *Gastroenterology*, 1966, 52, 932—935.
- Weinstein W. M. Latent coeliac sprue. — *Gastroenterology*, 1974, 66, 489—493.
- Weir D. G., Brown J. P., Freedman D. S., Scott J. M. The absorption of the diastereoisomers of 5-methyltetrahydropteroylglutamate in man: a carrier mediated process. — *Clinical Science and Molecular Medicine*, 1973, 45, 625—631.
- Weiser M. M., Douglas A. P. An alternative mechanism for gluten toxicity in coeliac disease. — *Lancet*, 1976, 1, 567—569.
- Weiser M. M., Douglas A. P. Cell surface glycosyltransferases of the enterocyte in coeliac disease. — In: *Perspectives in Coeliac Disease* (eds B. McNicholl, C. F. McCarthy, P. F. Fottrell). MTP Press, Lancaster, 1978, 451—458.
- Williamson N., Asquith P., Stokes P. L., Jowett A. W., Cooke W. T. Anticonnective tissue and other antitissue "antibodies" in the sera of patients with coeliac disease compared with findings in a mixed hospital population. — *Journal of Clinical Pathology*, 1976, 29, 484—494.
- Wraith D. G., Merrett J., Roth A., Yman L., Merrett T. G. Recognition of food-allergic patients and their allergens by the RAST technique and clinical investigation. — *Clinical Allergy*, 1979, 9, 25—36.
- Wray D. Gluten-sensitive recurrent aphthous stomatitis. — *Digestive Diseases and Sciences*, 1981, 26, 737—740.
- Wright R., Truelove S. C. A controlled therapeutic trial of various diets in ulcerative colitis. — *British Medical Journal*; 1965a, 2, 138—141.
- Wright R., Truelove S. C. Circulating antibodies to dietary proteins in ulcerative colitis. — *British Medical Journal* 1965b, 2, 142—144.
- Wright R., Truelove S. C. Circulating and tissue eosinophils in ulcerative colitis. — *American Journal of Digestive Disease*, 1966, 11, 831—846.
- Zioudrou C., Streaty R. A., Klee W. A. Opioid peptides derived from food proteins. The exorphins. — *Journal of Biological Chemistry*, 1979, 254, 2446—2449.

Антигены крови
Алкоголь 68, 74, 100
Аллергия 26, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100
— Клеточная 37, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100
— Пищевая 37, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100
— взрослых 120
— клиника 121
— лечение 122
— детей 100
— диагностика 123
— и экзема 147
— ложная 162, 163
— диагностика 164
— клиника 165
— лечение 166
— патофизиология 167
— типы оспы 168
— на молоко 35, 90
— липа 97, 112
— патогенез 131
— продукты, ес 132
— типы 114
— симптомы 112
— психопатология 113
— факторы генетические 114
— располагающие 115
Альбумин аутоиммунный 231
Альбумин сывороточный 110
Аминокислота 110
Аминокислота 52, 53, 2
Анафилактическая 43, 89
— терапия 100
Анафилактический 100
Анафилактический 100
Анемия гиперхромная 222
— младенцев 100
Фосфаты витаминов 100
Авонексия истинная 55
— абстинентная 55
— булимическая 62
— нервная 56, 58
— пищевая 97
— поступление в 111
— путь к тканям 88
Антиоксидант 20

456-457
of the
a car-
ine. 1973.
toxicity

- Diets in
ulcera-
ative co-
food pro-
4, 2446—

- водорастворимые 19
- Е 19
- жирорастворимые 19
- С 18
- Возбуждение маниакальное 75
- Волокна симпатические 13
- Вскармливание грудное 71, 117, 121, 210
- искусственное 117
- Выброс сердечный повышенный 11
- Гаптенез 87, 175
- Гастроэнтерит эозинофильный 36, 139
- Гексахлоробензин 27
- Гельминтозы 89
- Гидрокситриптами 55
- Гипергаммаглобулинемия 80, 202
- Гиперрекция нервная 63
- Гипертония артериальная 11, 206
- — и натрия хлорид 22
- Гипертоническая болезнь 22
- Гипогликемия 182, 202
- реактивная 18
- Гипомания 75
- Гистамин 27, 127, 131, 135, 142, 163
- высвобождение неспецифическое 166
- концентрация в крови портальной системы 165
- поступление избыточное 168
- реакции метаболические 173
- Гистидин 196
- Глиазин 38
- Глютен 211
- непереносимость 34
- антитела 37
- Голод 70, 73, 74
- Гормон лютеинизирующий 57
- фолликулостимулирующий 57
- Группа моноаминная 191
- — ферменты 192
- невропатов 66, 68
- с нарушением личности 67
- эпилептиформных больных 68
- Групповые лимфатические фолликулы 82, 85, 89, 94, 195
- Гуаровая камедь 16
- Давление артериальное 11
- Деменция органическая 217
- Депрессия 72
- Дерматит атопический 167
- герпетический 31, 219, 221
- Диабет сахарный 11, 16, 60
- Диарея 218
- Дивертикул толстого кишечника 15
- Диета олигоантигенная 113, 119, 122
- простая 154, 155
- с исключением глютена 34
- — — молока 35, 152

- — — продуктов пищевых 40, 72, 118, 133, 145
- — — содержанием клетчатки высоким 15
- — — — низким 15, 80
- — — жиров низким 80
- специальная 32, 34, 75
- чередующаяся 40
- элементарная 134
- Дизорексия 63
- Диурез ночной 219
- Добавки пищевые 20, 195
- — реакции иммуноаллергические 175
- — — побочные 174, 177
- Дыхательная система, патология 11
- Железа вилочковая 93
- поджелудочная 79
- щитовидная 13
- Железо 16
- Желудочно-кишечный тракт 79
- — — активность двигательная 101
- — — механизм иммунный 81, 85
- — — нарушение функции 234
- — — реакции на пищу 139
- Желчные соли 15
- Жировая ткань бурая 13
- — желтая 13
- Жиры насыщенные 9, 23, 51, 110, 115
- отложение избыточное 70
- элиминация 19
- Заболевания, вызванные гистамином, высвобождением неспецифическим 116
- — — поступлением избыточным 168
- — — дисбалансом питательных веществ 21
- — — тирамином, непереносимостью 169
- — — присутствием микробной флоры 21
- желудочно-кишечного тракта 80
- кишечника воспалительные 210, 237
- простудные респираторные 19
- системы сердечно-сосудистой 11
- сосудов коронарных 16, 23
- Заворот кишечника у детей 16
- Идиосинкразия на пищевые продукты 27, 34, 37, 102, 110, 113
- фармакологическая 128
- Иммунизация оральная 91
- Иммунные комплексы, циркулирующие 97, 99
- реакции системные 90, 111

- — на антигены, поступившие в ЖКТ 87
- — структуру и функцию влияющие 98
- Иммунитет клеточный слизистой кишечника 91
- факторы 98
- тканевой 80
- Имуноглобулин А 41, 83, 94, 111, 117
- дефицит 84
- и печень 86
- секреция недостаточная 131
- Е 27, 31, 33, 38, 42, 83, 89, 97, 111, 114, 117, 129
- G₁ 38, 41, 84, 111, 117
- М 84
- поступающий из сыворотки 87, 136
- титр 111
- транспорт в период новорожденности 94
- Инвагинация у детей 16
- Ингибитор трипсина 16
- Инсулин 11, 16
- Инфантилизм эмоциональный 61
- Истерия 36
- Ишемическая болезнь сердца 10, 11, 23
- Калий, снижение всасывания 22
- Калории потребление 51
- — уменьшенное 73
- Кальций 16, 17
- Камедь гуаровая 16
- Камни почечные 19
- Кардиомегалия 11
- Катехоламины 191
- продуцирование 13
- Катионы двухвалентные 16
- Кислота аскорбиновая 18
- ацетилсалициловая 170, 174
- гамма-аминомасляная 176
- гидроксипиридоксусная 202
- линолевая 34
- Кишечника, заболевания воспалительные 210, 237
- проницаемость для молекул 94
- синдром раздражения 102
- слизистая оболочки, биопсия 39, 109, 134, 140, 223
- — — иммунитет клеточный 91
- — — исследование 173
- — — ответы иммунные 91
- — — чувствительность повышенная 98
- ткань лимфоидная 81
- толстый, дивертикул 15
- — рак 16
- функция иммунологическая 79
- — нарушение 218

- Клетки тучные 83, 85, 89, 98, 141
- плазматические 83
- Клетчатка 9, 14
- Колики кишечные 111
- — младенцев 117
- Колит язвенный 31, 34, 141, 237
- Комплексы иммунные 97, 99, 141
- — титр 33
- — циркулирующие 32, 132
- Консерванты 20, 29
- Конъюнктивит 31
- Кофе 200
- Кофеин 27, 31
- Крапивница 114, 128, 134, 141, 169, 233
- и пищевые продукты 143
- — — добавки 143
- Крахмал 171
- Криз гипертонический 184
- Крона болезнь 238
- Лактоза 110
- дефицит 103
- непереносимость 137, 230
- Лечение, методы ортодоксальные 40
- неортодоксальные 40
- Лигнин 14
- Лимфоидная ткань кишечника 81
- слизистых 81
- — узелковая 82
- Лимфоциты — В 85
- внутриэпителиальные 83
- Т 81, 83, 85, 93, 114
- роль иммунорегуляторная 93
- Линолеат 34
- Лихорадка сепная 41
- Лямблиоз 92
- Магний 16
- Макромолекулы всасывание 94
- Мальабсорбция 222
- Малигнизация при целiakии 220
- Масса тела избыточная 10
- — — метаболизма нарушения 12, 23
- — — патофизиология 11
- — — преимущества 12
- Медиаторы химические эндогенные 27
- Метаболизм 9, 12
- нарушения 12, 23
- Метеоризм 102
- Метилтирамин 195
- Метод диагностики пищевой аллергии у взрослых 133
- гипосенсибилизации 41
- изотопный определения количества титров в организме 10
- иммунизации питательной 12
- Механизм патологии иммунологический 84

Мигрень 31, 127, 169, 181, 188, 193
 — и кофе 200
 — механизм 202
 — факторы кишечные 192
 — пищевые 182
 — — провоцирующие 181
 Мелорадикулонейропатия прогрессивная 219
 Митохондрии 13
 Молоко, аллергия 33, 35
 — грудное 18, 121, 112
 — коровье 117
 — — непереносимость 93
 — козье 121
 — необработанное 17
 — титр антител 34
 — употребление 33, 47
 Моноаминоксидаза 166, 171, 191
 Моноаминная группа 192
 Мука костная 17
 Мукопротеиды 164

 Нарушения электролитные 219
 Насыщения чувство 74
 Натрия глютамат 195
 — нитрат 163, 195
 — — непереносимость 170
 — хлорид 22
 — хромогликат 97
 Нейропатия 219
 Непереносимость алкоголя 171
 — глютенная 34
 — — не связанного с целиакией 230, 233
 — добавок пищевых 81
 — — — механизм фармакологический 176
 — лактозы 230
 — молока 93, 230
 — продуктов пищевых 37, 40, 81, 130, 210
 — — — у детей 109
 — — — — взрослых 127
 — фенилэтиламина 170
 — лиц 230, 231
 Нефротический синдром 152
 Новообразования злокачественные 12

 Обструкция респираторная, терапия неотложная 120
 Ожирение 10, 29, 54, 58, 64, 89
 Октамин 191
 Олигоменорея 216
 Онкогенные вещества 15
 Остеомаляция 220
 Остеопороз 220
 Отек ангионевротический 128, 134, 139, 233
 — Квинке 167
 — сосудистый 31, 109
 Отравления металлами 17

— свинцом 17
 Отруби злаковых 15

Пектин 16
 Пенетрация кишечника пассивная 96
 Переедание 52, 55, 73
 Период беременности 57, 68
 — послеродовой 57, 68
 — преморбидный 59, 61
 — пубертатный 68
 Персорбция 95
 Питание избыточное 9
 — коррекция 9
 — процесса нарушение 56, 58, 66, 69
 — рацион 51
 — режим 9
 — стран разных 9
 Пища, использование провоцирующее сублингвальное 39
 — загрязнение 28
 — — — отношение больного 50
 — — — — нормальное 50
 — — — — патологическое 55
 — потребление 17
 — роль в формировании психики 74
 — характер 9
 Пищеварение, иммунология 79
 — процесс 14
 — регуляция системы 79
 — физиология 79
 Пневмопатия с респираторной недостаточностью 27
 Подагра 32
 Поджелудочная железа 79
 Полипептиды экзогенные 167
 — нейтрофилов 167
 Полисахариды 14
 Перфирия приобретенная 27
 Принцип консервирования 20, 29
 — методом добавления химических веществ 21
 — — — замораживания 21
 Пробы кожные положительные 33
 Продукты пищевые здоровые 17
 — — исключение 40
 — — натуральные 17, 28
 — — непереносимость 210
 — — приготовления быстрого 17
 — — экология 28
 Проктит геморрагический 141
 Проницаемость кишечника 94
 — — исследования клинические 94
 — — молекулами 94
 — — при дефиците IgA 89
 — — — инфекциях паразитарных 89
 Протеин пищевой 95
 Процесс нормальный гомеостатический 81
 — пищеварения 14

Психотерапия 73
Псоралены 30

Рак кишечника толстого 21
— — — и пищевые продукты 16, 21
Расстройства невротические 72
— психические 66
Рацион питания 51
— — коррекция 177
Рахит детей 16
Рвота самопроизвольная 73
— психогенная 68
Реакция аллергическая 21, 26
— Артюса 225
— иммунологическая 162
— — слизистой кишечника 80
— иммунная 90
— — влияние на структуру и функцию ЖКТ 98
— метаболическая на гистамин 173
— неспецифическая на пищевой продукт 162
— психотическая 72
— токсическая 128, 169
— чувствительности повышенной кишечника 99
— — — исследования методы 100
— — — — реактивная 99
— — — — Т-клетками обусловленная 100
— — — — типа замедленного 38, 131
— — — — немедленного 136, 146
Ревматизм палиндромный 32
Ретинол 22
Рефлекс оральный 74
Ривит аллергический 31, 41, 138, 146, 151

Сальмонеллез 17
Сахарные болезни 14
Свинец, отравление 17
Сексуальная активность 67, 69
— инертность 73
Сенсибилизация 30, 112, 117
Симпатические волокна 13
Симптомы психические 36, 153
Синдром адаптический специфический 101
— аллергический общий 31, 35
— булимический 56, 62
— гиперлинетический 38
— гиперреактивности детей 174
— испанского масла 128
— контроля веса 63
— легочный 149
— мальабсорбции 100
— нефротический 152
— питания беспорядочного 63
— постанорексический 56
— раздражения кишечника 102
— токсикоаллергический 29

— худого — толстого 63
Синовиит 33
Система дыхательная 11
— кишечника иммунная 80
Склероз рассеянный 31, 34
Слабоумие 217
Соли желчные 15
Соя, препараты 121
Средства лекарственные, злоупотребление 67
— противоаллергические 40
Статус невротический 72
Стеаторея 80, 210
Стоматит афтозный 167, 217
Стресс 202
— эмоциональный 73, 144
Суставы, дегенеративные изменения 11

Тартразин 195
Тесты диагностические 37, 132
— — внутрикожные 39
— — гемагглютинации 38
— — кожные 38, 135, 146
— — на реакции, опосредуемые через IgE 145
— — преципитации 38
— — провоцирующие 37, 39, 110, 174
— — радиоаллергосорбентный 38, 201
— связывания иммуносорбентного фермента 38
— — цитотоксические 39
Тирамин 27, 31, 163, 166, 184
— влияние на человека 188
— непереносимость 169
Ткань жировая 13
Толерантность иммунологическая 99
— — протеина 88
Травматизм 18
Травы 17
Триглицериды 23
Трипсины 16
Тромбоцитопения 152
Тромбоциты 204
Туберкулез 12

Углеводы 14, 23, 51, 68, 110, 115
Узлы лимфатические мезентеральные 82, 83
Уртикарии 31

Фаддизм 51, 53
Фактор иммунитета клеточный 98
— иммуногенный в подвздошной в тощей кишке 79, 224
— токсический 214
— хемотаксиса 98
Фенилаланин 110
Фенилэтиламин 163, 166, 170
Феномен Артюса 38

Ферментный дефицит в клетках кишечника 27

Фитат 16

Фолликулы групповые лимфатические 82, 85, 89, 94, 95

Фосфор 16

Функция генеративная 215

Холестерин сывороточный, концентрация 9, 16, 23

Хромогликат, динатриевая соль 119, 141, 156

Целиакия 31, 92, 109, 120, 210

— диурез 219

— изменения костей 220

— психики 216

— иммунология 223

— клиника 215

— нарушения электролитные 219

Цикл менструальный 206, 216

Цинк 16

Цирроз печени 166

Чувствительность повышенная 27, 176, 109

Чувство голода 73, 74

— насыщения 74

Шизофрения 217

Шок анафилактический 129, 138, 174

— гистаминовый 166

— глютеиновый 215

Шоколад 170, 193

Щитовидная железа, функция 13

Экзема 31, 109, 116, 136, 146, 231, 233

Энтеропатия глютеиновая 31, 37, 92, 100, 132, 149, 153, 210

Эпилепсия 68

Эритрозин 176

Этанол 199

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ НА ПИЩУ

Зав. редакцией В. С. Залевский

Редактор И. Э. Захарова

Художественный редактор В. Л. Фисенко

Переплет художника В. Киселева

Технический редактор С. П. Танцева

Корректор Т. Л. Григорьева

ИБ № 4040

Сдано в набор 20.05.85. Подписано к печати
3.09.85. Формат бумаги 60×90¹/₁₆. Бумага
кн. журн. Гарн. лит. Печать высокая. Усл.
печ. л. 16,0. Усл. кр.-отт. 16,0. Уч.-изд. л. 18,51.
Тираж 7000 экз. Заказ № 1169. Цена 1 р. 80 к.

Ордена Трудового Красного Знамени издатель-
ство «Медицина». 103062, Москва, Петровериг-
ский пер., 6/8.

Московская типография № 11 Союзполиграф-
прома при Государственном комитете СССР по
делам издательств, полиграфии и книжной
торговли. Москва, 113105, Нагатинская, 1.

К сведению читателей!

Из плана выпуска литературы
издательства «Медицина» на 1986 год:

ВОРОНЦОВ И. М., МАТАЛЫГИНА О. А. Пищевая
сенсibilизация у детей. — Л.: Медицина, 1986 (I кв.). —
15 л., ил. — 95 к.

И. М. Воронцов — проф., зав. каф. пропедевтики
детских болезней ЛПМИ, главный педиатр ГУЗЛ;
О. А. Маталыгина — канд. мед. наук, ассист. той
же кафедры.

В монографии представлены сведения о механизмах
развития пищевой сенсibilизации. Описаны патогенез,
клинические проявления болезней пищевой сенсibilизации,
роль пищевой аллергии в возникновении других
форм аллергопатологии у детей. Даны рекомендации по
профилактике, диагностике и лечению различных кли-
нических вариантов болезни.

Для педиатров, аллергологов.

*Книги издательства «Медицина» поступают для про-
дажи в специализированные книжные магазины и ма-
газины, имеющие отделы медицинской литературы.*

*Издательство «Медицина» распространением лите-
ратуры не занимается.*

ы
6 год:

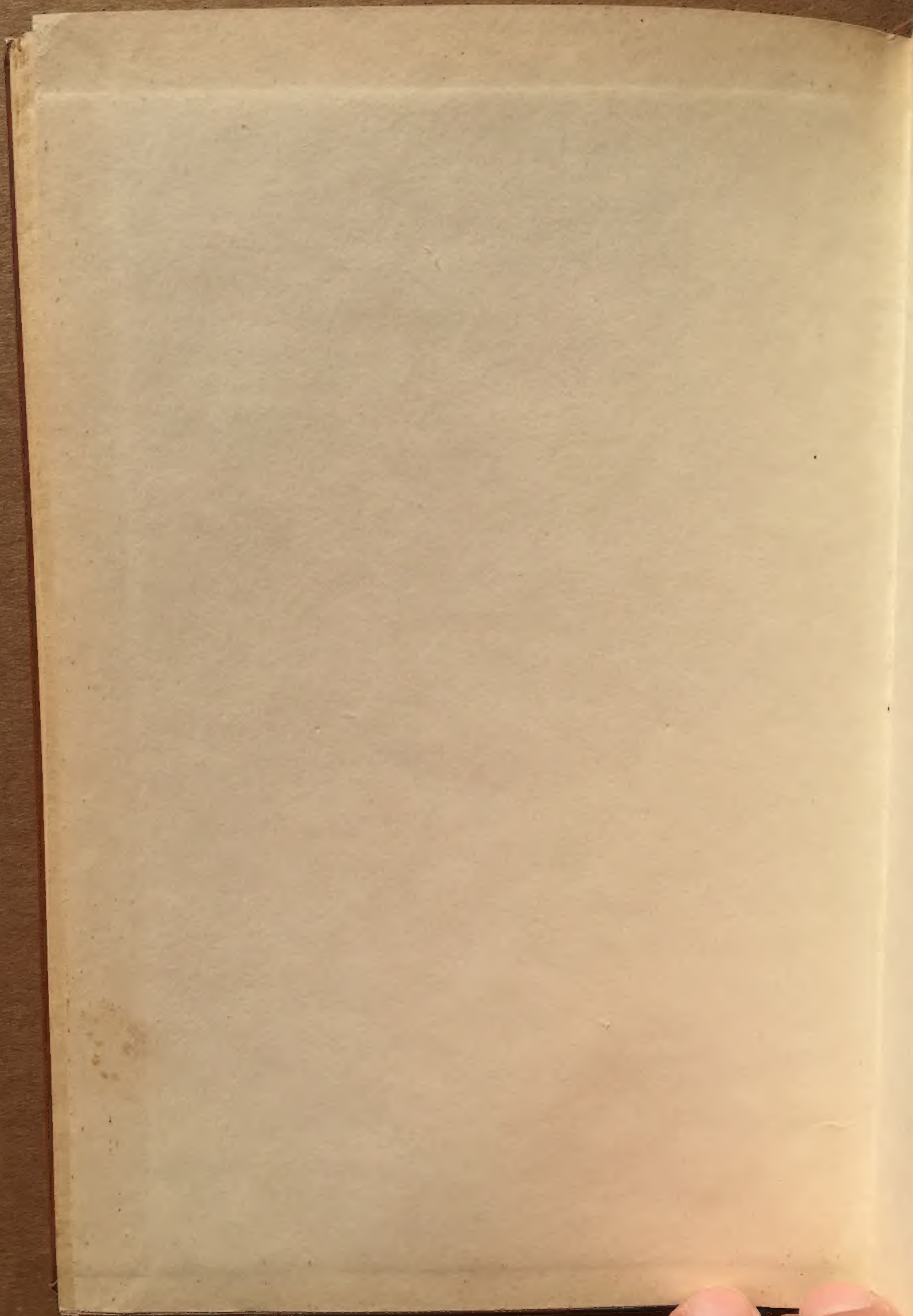
О. А. Пиндзэ
1986 (I кв.). —

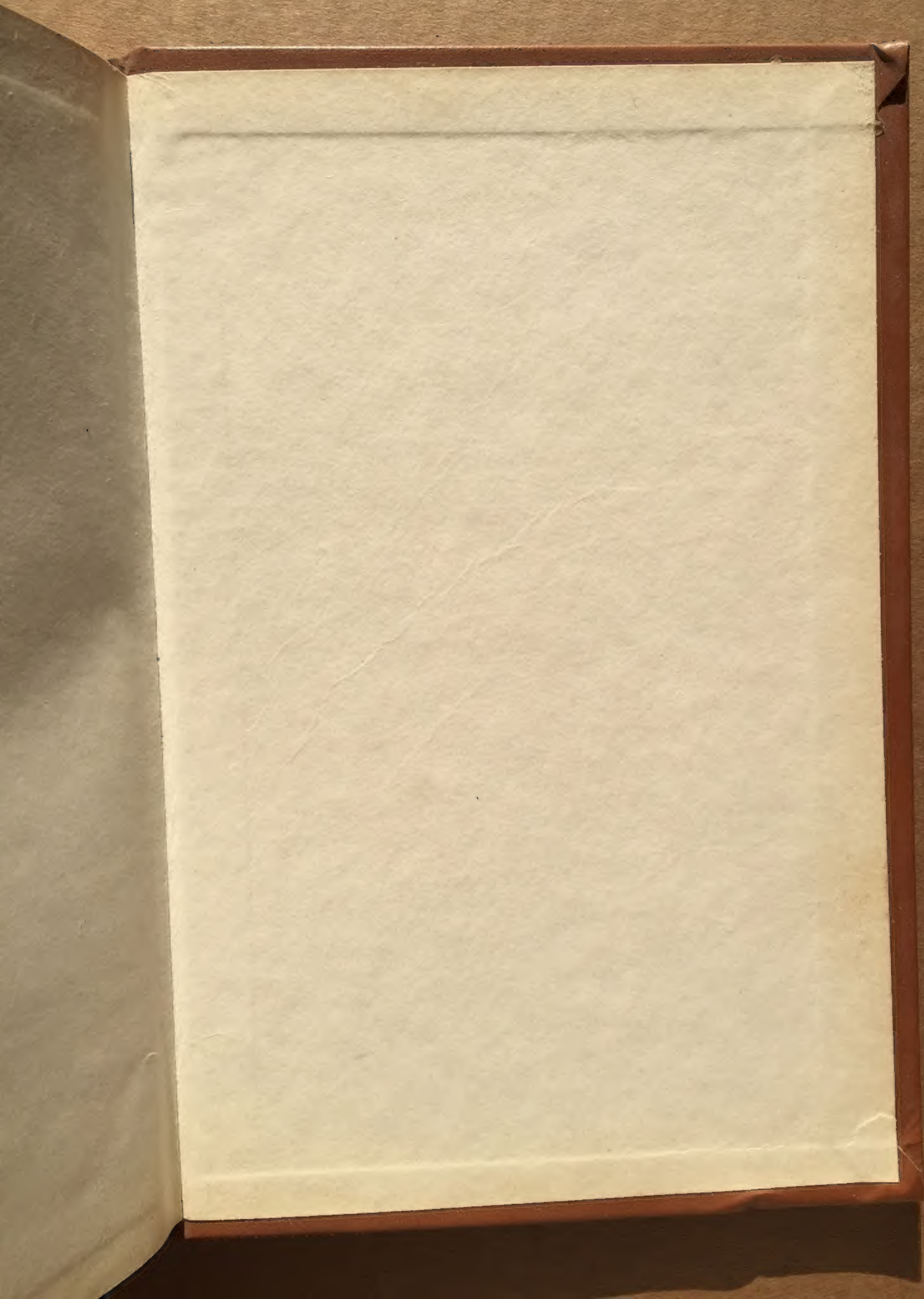
. пропедевтики
едиатр ГУЗЛ;
ук, ассист. той

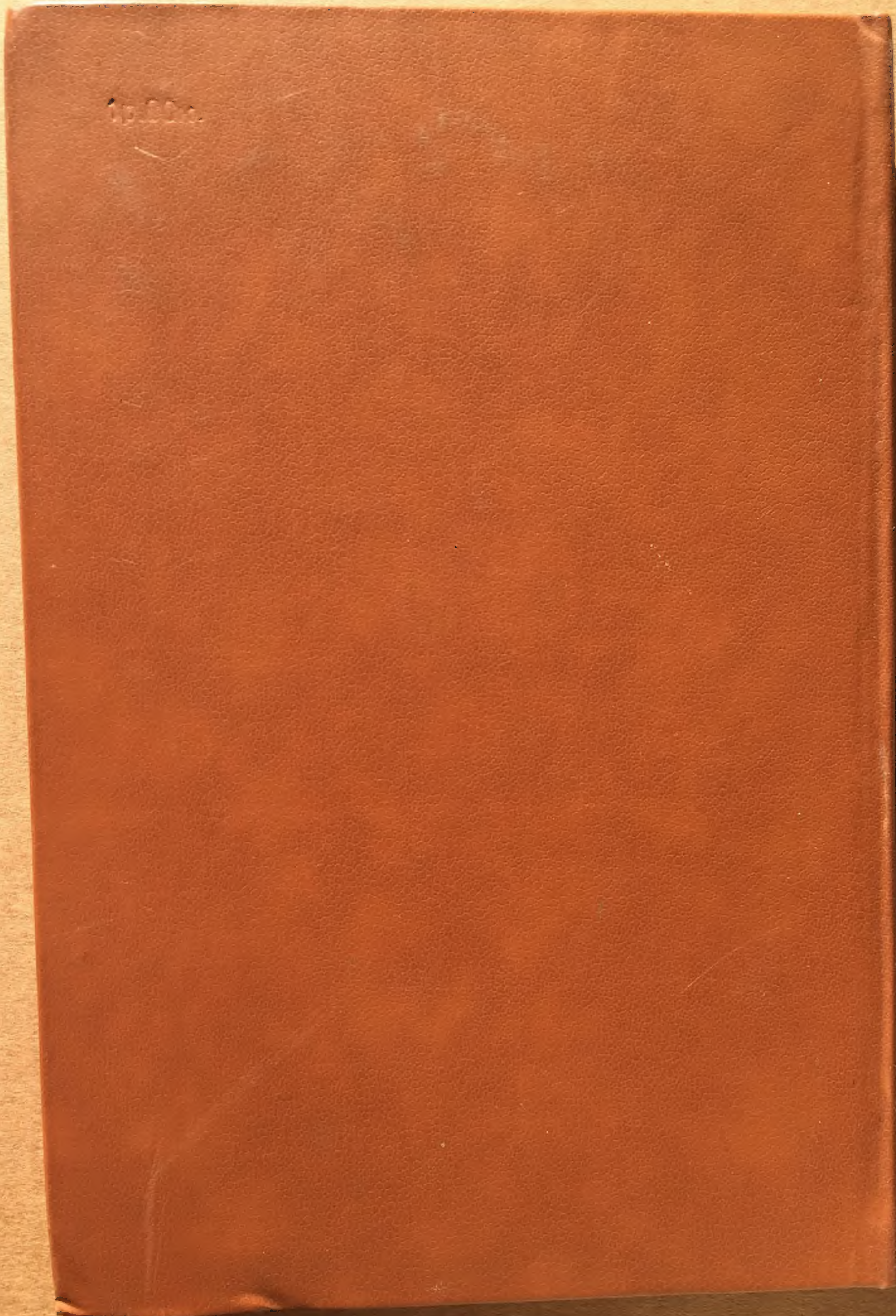
и о механизмах
аны патогенез,
вой сенсibili-
ловении других
компендации по
различных кли-

упают для про-
магазины и ма-
итературы.

анением лите-







КОНКУРЕНТЕ РЕАКЦИЈА ПИНА